

**RÅDENDE BEHANDLING
AV PASIENTER
MED AKUTT BLØDENDE ULCUS PEPTICUM**

**Prosjektoppgave på medisinstudiet i Oslo
Helene Fongen**

**Veileder
Dr. Andreas Rydning**

Innlevert 5. mars 2010

TAKK TIL

Andreas Rydning, for entusiastisk og engasjerende veiledning over så lang tid

Kai Hansen Syverud, for tålmodig gjennomlesing av kaotiske avsnitt

Ragnhild Askeland, for erfarne søsterråd om overlevelse i kunnskapshåndteringsjungelen

Christopher Friis Berntsen, for ekspertuttalelser om nøytrum på konsonantstamme

ABSTRACT

BACKGROUND: Peptic ulcer bleeding is a common and potentially fatal condition, with an unchanged mortality of 4-14 % the last two decades despite progress in technical and medical treatment. NSAID and *Helicobacter pylori* are major risk factors for developing a bleeding peptic ulcer, and rebleeding occurs in approximately 20-22 %. Death is more common among elderly due to reduced baseline risk and comorbidity. The high mortality rate is still seen as a challenge, furthering research on endoscopic and pharmacological methods in order to treat these patients sufficiently. **OBJECTIVE:** To present the evidence of existing treatment regimes, assess the efficiency of these and outline the options for patients in different risk groups. **METHODS:** A search in PubMed and the Cochrane Collaboration was conducted for metaanalyses and reviews over a 10-year-span on treatment of peptic ulcer bleeding. **RESULTS:** Risk identification, resuscitation and additional treatment with proton pump inhibitors (PPI) are crucial elements contributing to the success of endoscopic hemostasis. Endoscopic means per se are minimally different in efficiency and the endoscopist is thus free to choose. A combination of injection and thermal coagulation or clips has proven most effective. Eliminating risk factors after stabilizing the patient, such as NSAID discontinuation and *H. pylori*-eradication, is of utmost importance. **CONCLUSIONS:** Acute peptic ulcer bleeding is a multifactorial condition requiring treatment on different levels. The patient should not receive treatment that merely seeks to stop the haemorrhage, but also one that stratifies and improves the functional and psychosocial level of the patient. Compliance and self-medication should be assessed, especially in older patients. This might not reduce mortality, but rather the risk of complication and increase the quality of life.

INNHold

INTRODUKSJON.....	s. 5
Bakgrunn for valg av oppgaven.....	s. 5
Om pasienter med blødende ulcus pepticum.....	s. 5
Oppgavens problemstilling.....	s. 8
METODE.....	s. 9
RESULTATER.....	s. 10
Triage med resuscitering.....	s. 10
Resusciteringsprinsipper i mottak.....	s. 10
Metoder for risikovurdering: Å skille høyrisikopasienter fra lavrisikopasienter.....	s. 10
Rockall score.....	s. 11
Blatchford score.....	s. 11
Geriatrisk vurdering og multidimensjonal tilnærming.....	s. 11
Endoskopi: Forrestkategoriene.....	s. 11
Ultralyd Doppler.....	s. 12
Hemostase.....	s. 13
Endoskopisk hemostase.....	s. 13
Generelle prinsipper.....	s. 13
Hemostasemodaliteter.....	s. 13
Hemostase ved injeksjon.....	s. 13
Mekanisk hemostase.....	s. 14
Termisk hemostase.....	s. 14
Kombinerte endoskopiske metoder.....	s. 14
Finnes det en "beste" endoskopisk metode?.....	s. 15
Annengangsendoskopi.....	s. 16
Behandling av fastsittende koagel.....	s. 16
Medikamentell hemostase.....	s. 16
Syrehemmende medikamenter.....	s. 16
Traneksamsyre.....	s. 18
Somatostatin/octreotid.....	s. 18
Radiologisk hemostase: Coiling.....	s. 19
Kirurgisk hemostase.....	s. 19
Støttebehandling og sekundærprofylakse.....	s. 20
Sanere risikofaktorer.....	s. 20
Forebygge <i>H. pylori</i> -induserte ulcera.....	s. 20
Forebygge NSAID-induserte ulcera.....	s. 21
Behandle komorbiditet hos eldre.....	s. 22
Komplikasjonsberedskap.....	s. 23
DISKUSJON.....	s. 23
Om metoden.....	s. 23
Om kunnskapsgrunnlaget.....	s. 23
Om behandlingssalternativene.....	s. 24
KONKLUSJON.....	s. 25
REFERANSER.....	s. 26

INTRODUKSJON

BAKGRUNN FOR VALG AV OPPGAVEN

I tidsrommet januar-februar 2008 gjennomførte jeg en liten tverrsnittsstudie om årsak til, behandling av og prognostisk utfall hos pasienter som ble gastroskopert for hematemese/melena på Akershus universitetssykehus. Den beskjedne studien omfattet 17 pasienter, og hensikten var å kartlegge behandling og pasientforløp under innleggelsen. Jeg gjennomgikk pasientjournalene for å rekonstruere pasientforløpet, og så på utfall som residivblødning, transfusjonsbehov, innleggelsestid, behov for kirurgisk behandling og mortalitet. Resultatene ble lagt frem på et internundervisningsmøte i april 2009. Fordi studien var så liten var det begrenset hvilken nytteverdi den kunne ha, men det fremkom et par interessante fakta. Ingen av de innlagte pasientene med blødende ulcus pepticum som brukte ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID) hadde adjuvant protonpumpehemmerprofylakse (PPI), og mindre enn halvparten av ulcuspasientene hadde registrert *Helicobacter pylori*-status i sin sykehusjournal. Det lille prosjektet fikk meg interessert i hvordan man behandler og følger opp pasienter med blødende ulcus pepticum.

OM PASIENTER MED BLØDENDE ULCUS PEPTICUM

Akutt øvre gastrointestinalblødning

Hvert år innlegges ca 100/100 000 nordmenn³ for øvre gastrointestinalblødning (ØGIB), hvorav ca 70 % er over 60 år.⁴ Forekomsten blant menn er den dobbelte av kvinner.⁵ Ulcus pepticum topper årsakslisten med 45.6 %, etterfulgt av gastriske erosjoner (23.4 %) og varicer (10.3 %).⁴ Ulcus duodeni er minst dobbelt så vanlig som ulcus ventriculi.⁶ Akutt ØGIB utredes som én klinisk tilstand, men behandlingsregimene er årsaksavhengige. Jeg skal i denne oppgaven konsentrere meg om behandling av ØGIB forårsaket av blødende ulcus pepticum.

Ulcussykdommen og blødende ulcus pepticum

Fra 1950-1980 gikk insidensen, mortaliteten og antall kirurgiske behandlinger av ulcussykdommen ned i befolkningen,³ hovedsakelig grunnet identifisering og forsøk på sanering av de to viktigste risikofaktorene for utvikling av ulcus pepticum, *H. pylori* og medikamenter (acetylsalisylsyre, NSAID). Til tross for dette er insidensen av akutt blødende ulcus pepticum tilnærmet uendret de siste 20 år⁷ med 40-60/100 000/år.⁸ Det betyr at andelen kompliserte, det vil si blødende og perforerte, ulcustilfeller fortsatt består. Årsaker til dette kan være at flere eldre (> 65 år) innlegges med blødende ulcus pepticum,⁹ at forbruket av NSAID i befolkningen har økt¹⁰ og at trenden nå går mot *H. pylori*-negative ulcera, særlig i vestlige land.

Symptomer og tegn på øvre gastrointestinalblødning

Med akutt menes vanligvis innen 7 dager. De viktigste symptomene er hematemese og/eller melena, og tyder på at blødningen har skjedd proksimalt for det Treitske ligament, som markerer overgangen mellom duodenum og jejunum, og tradisjonelt skiller øvre og nedre gastrointestinal-traktus. Blod blir melanotisk når hemedelen av hemoglobinet konverteres til svarte hemokromer av enten HCl fra ventrikkelen eller sjeldnere, dersom blodet er i tarmen lenge nok, av bakterier i colon.¹¹ Melena kan altså være et symptom på nedre gastrointestinalblødning også. ØGIB har mange ulike presentasjonsformer, inkludert hematochezi (friskt blod i avføringen), anemi og destabilisert hemodynamikk. Det er ikke klinisk mulig å skille ut pasienter med blødende ulcus, så en god anamnese med fokus på dyspepsi, tidligere ulcera samt medikamentbruk kan peke mot et blødende ulcus som årsak til symptomene. Videre er det viktig å bestemme puls, blodtrykk, Hb, ABO-type og Hemofec for å få et bilde av den kliniske tilstandens alvorlighetsgrad. Diagnosen blødende ulcus pepticum stilles ved endoskopi.

Patogenese og risikofaktorer i utviklingen av ulcus pepticum

Ulcera oppstår når balansen i mage/tarm-slimhinnen forskyves i nedbrytende retning. Enhver mekanisme som øker nedbrytende faktorer som HCl og pepsin, eller reduserer beskyttende faktorer som prostaglandin-produksjon (NSAID) eller balansen i slimlaget (*H. pylori*), kan forårsake både ulcussykdom, blødende ulcera når kar i submukosa eksponeres, og i verste fall perforasjon.¹²

Man skiller patogenesen til ulcus duodeni og ulcus ventriculi. Ulcus ventriculi forekommer oftere hos eldre og kan være lokalisert på curvatura minor.¹³ Utvikling av ulcus ventriculi er dessuten assosiert med en aldersbetinget atrofisk gastritt og aklorhydri (manglende saltsyre i magesaften), som via kompensatorisk hypergastrinemi kan gi økt surhetsgraden i magesekken,¹⁴ jfr **Figur 1**.

NSAID er hyppig brukt hos magesårpasientene og er en viktig årsak til ulcusutvikling. Over halvparten av ØGIB-tilfellene er NSAID-assosierte,¹⁵ interessant nok uten sikker påvist sammenheng mellom dose og blødningsrisiko.¹⁶

Den viktigste smertestillende virkemekanismen for NSAID er hemming av prostaglandinsyntesen ved blokkering av enzymet syklooksygenase (COX), som finnes i de fleste av kroppens celler, inflammatoriske celler inkludert. Prostaglandiner induserer smertesignaler, men har også en beskyttende effekt i mageslimhinnen ved å hemme syresecernering og å produsere et beskyttende overfladisk slimlag (mucin) slik at slimhinnebalansen går i favør av oppbygging og styrking.¹²

COX-enzymet finnes i to former, COX-1 og COX-2. NSAID som hemmer begge formene kalles tradisjonelle eller ikke-selektive NSAID, mens de som kun hemmer COX-2 kalles koksiber eller selektive NSAID. Acetylsalisylsyre (ASA) hemmer COX-1 og gir irreversibel hemming av blodplatene i små doser, mens en COX-2-hemming også kan sees ved høyere doser.¹²

COX-1 uttrykkes konstitutivt (vedvarende, i motsetning til induisert) i mange vev, blant annet i mage/tarm-kanalen. Hemming av dette enzymet fører til redusert aggregering av blodplater, som ofte er ønsket ved tromboemboliske tilstander. Det gir også en reduksjon av prostaglandiner med beskyttende effekt, som gjør at mange utvikler ulcera som bivirkning.¹²

COX-2 uttrykkes konstitutivt i bl. a. nyre og vaskulært endotel, altså i mindre grad i mage/tarm-kanalen, og oppreguleres ved inflammasjon. Derfor er hemming av COX-2 en viktig del av inflammasjons- og smertebehandling. Koksiber ble utviklet for å redusere insidensen av ulcus, og har vært anbefalt brukt som et alternativ til pasienter med høy gastrointestinal risikoprofil. Grunnet ugunstig kardiovaskulær risikoprofil ble et av koksibene, rofekoksib (Vioxx), trukket fra markedet i 2004.¹² Etter dette har indikasjoner for bruk av COX-2-hemmere ikke vært entydige, spesielt siden pasientene ofte har flere sykdommer med konkurrerende kontraindikasjoner.

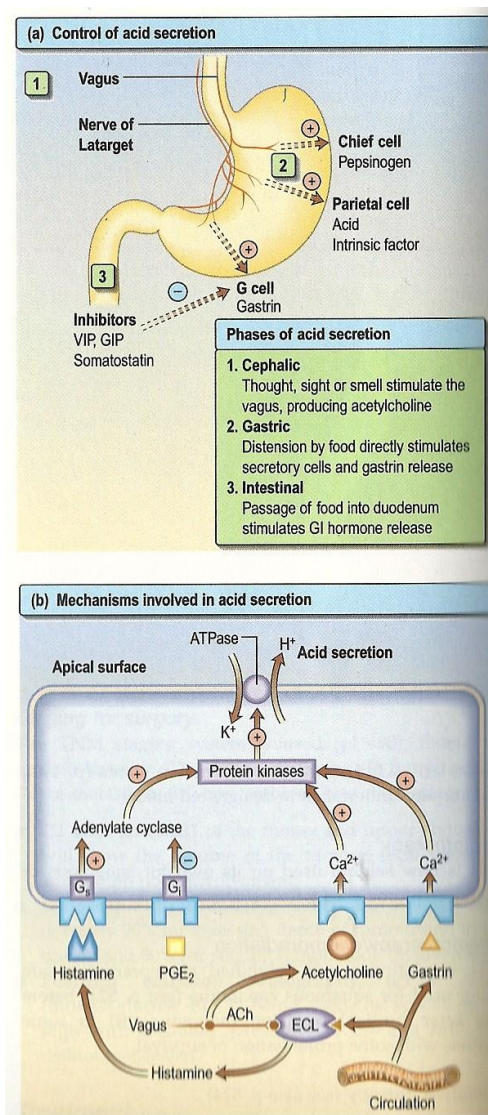
H. pylori

H. pylori er en gram-negativ bakterie som kan kolonisere slimhinnen i magesekken. Smitte skjer vanligvis i barneårene og kan vedvare livet ut dersom man ikke får antibiotikabehandling. Det er anslått at ca halvparten av verdens befolkning er *H. pylori*-smittet, flesteparten i utviklingsland, der smitteprofylakse derfor er en mer aktuell problemstilling enn i Norge. Eldre og innvandrere er oftest *H. pylori*-positive i vårt samfunn i dag. Selv om bakterien regnes som både et patogen og et carcinogen, tyder forskning på at det også finnes positive sider ved å være kolonisert, som ved at den beskytter mot utvikling av patologiske prosesser i spiserøret.¹⁷ Sykdom forekommer ikke før i voksen alder, og er av varierende patologi. Vi vet dessuten lite om immunresponsen mot *H. pylori*, og hvorfor immunforsvaret ikke utrydder bakterien til tross for at antistoffer produseres. Immunresponsen i ventrikleslimhinnen kan over tid føre til kronisk gastritt, som kan gjøre mukosa sårbar for magesyrer og dermed kan gi ulcusdannelse. En dysregulering i ødelagt mageslimhinne kan gi nedsatt (vanligst) eller økt gastrinproduksjon. I sistnevnte tilfeller økes nivåer av HCl, som kan bidra til å erodere mukosa.¹⁷ Derfor gir eradikasjonsbehandling en kraftig reduksjon (20%) i residivblødningsinsidens hos *H. pylori*-positive pasienter med blødning fra ulcus pepticum.⁴

Testing for *H. pylori* er en viktig del av ulcusutredningen. Ved funn av ulcera i henholdsvis ventrikel og duodenum er *H. pylori*-insidensen 60-70 % og 90-95 % dersom det ikke er ASA/NSAID-sår.^{1,6}

Pasienter med positiv test behandles med trippelkur (se Resultater). Resistensproblematikk er i økende grad utbredt i USA og Sør-Europa, og det forskes på måter å optimalisere både profylakse og behandling mot *H. pylori* på.

FIGUR 1. Regulering av syresecernering i mageslimhinnen¹



Synergistisk effekt mellom H. pylori og NSAID

Dersom pasienten er *H. pylori*-positiv og samtidig bruker NSAID, foreligger en synergistisk effekt. Man har da 3-4 ganger økt risiko for ulcusutvikling, og 6 ganger økt risiko for blødende magesår sammenlignet med *H. pylori*-negative, ikke-NSAID-brukere.¹⁸ Vi forstår dermed at eliminering av disse to faktorene alene gunstiggjør situasjonen for pasienten betraktelig. Man ser i dag svært mange blødningskomplikasjoner hos pasienter som står på ASA og NSAID eller kombinasjonen ASA/NSAID og steroider.

Andre identifiserte risikofaktorer for utvikling av ulcussykdommen er røyking, alder > 60 år, steroidbruk, antidepressiva,¹⁹ alkoholinntak og refluks. Tobakk fører til aterosklerose og vaskulære spasmer, som gir karinsuffisiens og kan fremme ulcusutvikling grunnet iskemi. Nikotin kan øke parasympatisk nerveaktivitet i GI-traktus via nikotinerge nevroner, som via stimulering av enterokromaffinlignende celler og G-celler i mage/tarm-slimhinnen øker secernering av histamin og gastrin, og dermed kan øke magesyreproduksjonen. Pasienter > 60 år kan ha aldersforandringer i GI-traktus.¹⁴ Samtidig bruk av glukokortikoider forverrer mukosanedbrytningen grunnet atrofisk virkning.¹² Glukokortikoider alene er vist å doble risikoen for ØGIB.²⁰ Alkohol skader ventrikkelslimhinnen akutt og kan føre til kronisk gastritt ved misbruk.¹

Komorbiditet. En pasient er mer sårbar for destabilisering under en gastrointestinal blødning dersom han lider av flere eller alvorlige sykdommer. I tillegg til den fysiologiske belastningen en destabilisering er, kommer effekter av medikamentbruk for tilstandene i tillegg. Dette gjelder oftest eldre pasienter, som har rukket å utvikle behandlingstrengende kardiovaskulære sykdommer, kreft, kroniske smertetilstander, nedsatt organfunksjon (lunge, lever, nyre), depresjon/annen psykiatri eller vært utsatt for tidligere operasjoner. Vi forstår allerede nå at behandling av denne pasientgruppen bør være omfattende og innsettes på flere nivåer.

Mortalitet

Av alle dødsfall ved ØGIB omkommer 2/3 av komorbiditet og 1/3 av residivblødning.²¹ Mortaliteten ved blødende ulcus pepticum ligger på 4-12%.²² van Leerdam og medarbeidere anslår mortaliteten i et epidemiologisk systematisk sammendrag fra Nederland (2004) til å være noe høyere, ca 14%.⁷ At disse tallene varierer kan skyldes at ikke alle studier skiller blødende ulcus pepticum fra ØGIB, som grunnet varicer kan ha en høyere samlet dødelighet. Forfatterne av en belgisk kohortstudie (n=400)²³ sammenligner hva som har endret seg i ØGIB-behandlingen og prognosen de siste tyve år, og finner en reduksjon i både transfusjonsbehov, residivblødningsrate og kirurgisk behandling, men også at mortaliteten er uendret, ca 10 %, til tross for økt endoskopisk behandling. De konkluderer med at den "uungåelige" mortalitetsraten er relatert til høyere gjennomsnittlig pasientalder og livstruende komorbiditet,²³ altså at eldre har økt baseline-risiko. Dette er også funnet i andre studier.⁹ Å ha en økt baseline-risiko betyr at kapasiteten for å tåle påkjenninger er nedsatt. Disse pasientene dør av dekompenisering, særlig postoperativt etter ø-hjelpskirurgi.²⁴ Fysiologiske aldersforandringer, tilleggssykdommer som krever reserver, medikamentbruk med tilhørende bivirkninger og smitte med *H. pylori* er alle med på å øke denne sårbarheten.

Prognose og komplikasjonsfare

Omtrent 80-85 % av ØGIB stopper spontant og trenger kun støtteterapi, mens de resterende 15-20 % blør kontinuerlig eller residiverende til tross for endoskopisk behandling.⁴ Residivblødningsraten hos pasienter med blødende ulcus pepticum er anslått litt høyere, til 20-22%, vanligvis innen de første 24 timene.²⁴ Dersom pasienten overlever den første blødningen, er residivblødning den viktigste prognostiske faktor for overlevelse. Mortaliteten ved residivblødning er høy, ca 30-37%.⁷ Det er med andre ord en viktig del av behandlingen å forhindre at disse pasientene blør igjen.

Varierende tall for insidens av residivblødning forekommer, og kan skyldes ulikheter i definisjonen, noe som gjør sammenligning vanskelig. I *prospektive* studier defineres det ofte som frisk hematemese, melena eller begge med enten sjokk (puls > 100 slag/min og systolisk blodtrykk < 90 mmHg) eller et fall i hemoglobinkonsentrasjon på minst 1.2 mmol/L over en 24-timersperiode. Residivblødning bekreftes ved funn av ferskt koagel, fibrinplugg eller aktiv blødning ved endoskopi eller kirurgi. I *retrospektive* studier er det vanskelig å stole på slike data. Dette er nyttig å ha klart for seg for selv å kunne bedømme hvorvidt ens egne pasienter får residivblødning eller ikke.

For å kunne være forberedt på hvilke pasienter som har størst risiko for å få residivblødning, er det nyttig å vite hvilke faktorer som disponerer for dette (**Tabell 1**). For eksempel har høyrisikopasienter i sjokk med aktivt sprutende kar (Forrest 1a) fra store ulcera på bakre duodenalvegg størst sjanse for residivblødning,²⁴ så å kunne identifisere disse pasientene er av essensiell betydning. Ulike scoringsystemer er utviklet rundt disse faktorene (se Resultater).

Tabell 1. Oppsummering av statistisk signifikante prediktorer for vedvarende eller residiverende blødning som vurdert ved multivariate analyser i studier de siste 10 år

Risikofaktor	Odds ratio for økt risiko
Kliniske faktorer	
Alder > 70 år	2.3
Sjokk (systolisk blodtrykk < 100 mmHg)	1.2-3.6
ASA klasse 2 eller mer	1.9-7.6
Forstyrret mental status	3.2
Pågående blødning	3.1
Laboratoriefaktorer	
Hb < 100 g/L	0.8-3
Koagulopati	1.96
Blødningspresentasjon	
Melena	1.6
Hematochezi	3.8
Blød i gastrisk aspirat	1.1-11.5
Hematemese	1.2-5.7
Endoskopiske faktorer	
Aktiv blødning	2.5-6.5
Endoskopiske høy-risikostigmata	1.9-4.8
Koagel	1.7-1.9
Ulcusstørrelse > 2 cm	2.3-3.4
<i>Ulcusplassering</i>	
Høyt på curvatura minor	2.8
Øvre bulbus duodeni	13.9
Bakre bulbus duodeni	9.2

Fra Barkun A et al., Annals of Internal Medicine 2003; 139:843-857. © 2003

OPPGAVERNS PROBLEMSTILLING

Akutt blødende ulcus pepticum er en vanlig og potensielt livstruende tilstand med mange faktorer å ta hensyn til i diagnostikk, behandling og oppfølging. De siste tiårene har det vokst frem en multidisiplinær tilnærming til tilstanden som inkluderer medisinsk, endoskopisk, radiologisk og kirurgisk ekspertise. Det har skjedd en stor utvikling både i endoskopisk og medikamentell behandling, samtidig som forståelsen av medvirkende risikofaktorer har blitt bedre. Til tross for dette er både insidensen av kompliserte blødende ulcus-tilfeller samt mortaliteten tilsynelatende uendret. Det kan tyde på at forbedret behandling anvendes på en stadig mer risikoutsatt populasjon. Jeg har valgt å undersøke hva litteraturen sier om de eksisterende behandlingsmetodene og ulike kombinasjoner av disse, med det formål å kunne diskutere *hva* som er tilgjengelig behandling, på hvilke *nivåer* og for hvilke *pasientgrupper* behandlingen kan anvendes. Jeg har hatt særlig fokus på hva som kan hjelpe de mest utsatte pasientene, som har høyest mortalitetsrisiko. Følgelig har jeg omtalt ikke bare den hemostatiske behandlingen, men all behandling en slik pasient mottar, fra blødningen oppstår til det å forhindre at det skjer igjen.

METODE

For å få best mulig oversikt over kunnskapsgrunnlaget for rådende behandling av pasienter med akutt blødende magesår valgte jeg å foreta et litteratursøk i februar 2009 etter metaanalyser, systematiserte sammendrag og publiserte abstracts i de sentrale databasene PubMed og The Cochrane Library. Senere foretok jeg et nytt søk i februar 2010 for å oppdatere kunnskapsgrunnlaget. Tilnærmingen var evidensbasert med strukturerte søkestrategier. Jeg brukte MeSH-termer kombinert med tekstord i de engelske søkene. Søkene ble avgrenset til de siste 10 år, studier på mennesker og til å inkludere metaanalyser, systematiserte sammendrag og publiserte abstracts på engelsk, norsk, svensk og dansk for å få nok bredde på søket samt referanser. Kilder om medikamentell behandling var så omfattende at jeg har begrenset meg til kunnskap fra de siste fem år (2004-2009/2010).

Hovedsøket var ulike kombinasjoner av ordene:

0) (peptic ulcer hemorrhage OR peptic ulcer haemorrhage OR peptic ulcer bleeding OR upper gastrointestinal hemorrhage OR upper gastrointestinal haemorrhage OR upper gastrointestinal bleeding OR blødende ulcus pepticum OR øvre gastrointestinalblødning)

AND

1) therapy OR treatment

2) endoscopic therapy OR endoscopic treatment OR endoskopisk behandling

3) risk stratification OR risk score

Deretter foretok jeg delsøk spesifikt etter metaanalyser og systematiske sammendrag innen de ulike behandlingsretningene:

0) (peptic ulcer hemorrhage OR peptic ulcer haemorrhage OR peptic ulcer bleeding OR upper gastrointestinal hemorrhage OR upper gastrointestinal haemorrhage OR upper gastrointestinal bleeding OR blødende ulcus pepticum OR øvre gastrointestinalblødning)

AND

4) second endoscopic method OR combined endoscopic method

5) adrenaline injection

6) sclerosis OR sclerosant

7) fibrin glue OR human thrombin

8) histoacryl

9) endoscopic clipping OR endoclips OR hemoclips

10) suture

11) thermal probe OR bipolar coagulation OR multipolar coagulation

12) argon plasma coagulation

13) second look

14) adherent clot treatment OR adherent clot therapy

15) doppler ultrasound OR doppler US

16) medical treatment OR antisecretory treatment OR proton pump inhibitor treatment OR proton pump inhibitor therapy OR H2RA OR misoprostol

17) tranexamic acid

18) somatostatin OR octreotide

19) surgery OR surgical treatment OR surgical therapy OR surgical hemostasis OR surgical haemostasis

20) angiographic transcatheter embolization OR angiographic coiling

21) H pylori eradication OR helicobacter pylori eradication

22) NSAID OR diclofenac OR etoricoxib OR ASA OR acetylsalicylic acid

24) clopidogrel

25) high-risk patients OR elderly OR comorbidity

Mange av søkene førte til treff på sammenfallende studier. Jeg inkluderte ikke alt jeg fant, men valgte ut kildene dersom de tydelig tok for seg behandling av pasienter med blødende ulcus pepticum og, i tilfellet med metaanalyser, dersom de hadde definerte harde endepunkter:

- Hemostase
- Residivblødning
- Transfusjonsbehov
- Behov for kirurgisk behandling
- Innleggelsestid
- Mortalitet

Der metaanalyser ikke fantes om et tema, benyttet jeg systematiske sammendrag i stedet. Jeg unnlot å ta med eldre systematiske sammendrag dersom de nyere presenterte den tilgjengelige kunnskapen. Kilder publisert i tunge tidsskrifter ble prioritert utvalgt. Kilder der fulltekst forelå ble forsøksvis kvalitetssikret ved hjelp av sjekklister fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester. Kilder i abstractform ble likevel inkludert. Jeg brukte i hovedsak systematiske sammendrag som kilder til innledningsdelen, mens metaanalysene utgjorde resultatdelen, med noe overlapp.

Referansene ble gjennomgått manuelt for å finne flere kilder, som også ble vurdert mot avgrensningene nevnt ovenfor. Noen steder har jeg etter konferering med veileder referert sammendraget i stedet for originalartikkelen. Jeg har dessuten brukt medisinske oppslagsverk både innen gastroenterologifaget og på områder med annen relevans for oppgaven. Min veileder på Akershus universitetssykehus har vært til stor hjelp med faglig ekspertise og utlån av sykehusets retningslinjer for behandling av tilstanden. Søkeresultatene er presentert i Resultat-delen sortert under avsnittene Triage med resuscitering, Hemostase og Støttebehandling og sekundærprofylakse.

RESULTATER

Behandlingen pasientene mottar kan inndeles i tre kategorier: Triage med resuscitering, hemostase og støttebehandling med sekundærprofylakse. Dette innebærer å i mottak vurdere blødningens alvorlighetsgrad, resuscitere pasienten, ta en målrettet sykehistorie og undersøkelse samt vurdere de ulike intervensjonsmulighetene. Helt sentralt er diagnostisk/hemostatisk endoskopi, eventuelt supplert med medikamenter. Pasienten får nødvendig støttebehandling med transfusjoner, væske og overvåking, samt fortløpende vurdering av residivblødningsfare. Til slutt saneres risikofaktorer.

1. TRIAGE MED RESUSCITERING

Triagering betyr å systematisk vurdere hvem som skal prioriteres for behandling. Tidlig triage er viktig både for å gi adekvat hjelp, for å distribuere ressurser og kan dessuten forsvares økonomisk.²⁵ Ved innleggelse må man resuscitere og stabilisere pasienten ved behov, foreta en risikovurdering (høy eller lav), lokalisere blødningsfokus (endoskopi) og vurdere prognosen (residivblødningsfare). Den enkelte behandlingskombinasjon tilpasses ikke bare etter pasientens kliniske tilstand, men også etter ulcusets størrelse, sårstigmata, blødningsgrad og blødningsfokus,^{5,9} samt legens erfaring med de ulike metodene.

1.1 Resusciteringsprinsipper i mottak

Ettersom de fleste dødsfall skyldes dekompenisering av andre medisinske tilstander, er resuscitering essensielt viktig.²⁶ Når pasienten kommer i mottak kan følgende være aktuelt, avhengig av pasientens totale helsetilstand:

- Vurdere ABC – pågående blødning (hematemese, melena), hypovolemi (takykardi, fallende blodtrykk)
- Tilgang for administrering av væske for å normalisere blodtrykk: 2 venekanyler i store vener lagt i mottak
- Vurdere transfusjonsbehov – til pasienter i sjokk og med aktiv blødning, samt ved Hb-fall
- Overvåking av høyrisikopasienter: Puls, blodtrykk, urinproduksjon (kateter), sentralvenetrykk
- Ø-hjelpsendoskopi til høyrisikopasienter – stabiliseres først
- Intensivavdeling for aktivt blødende pasienter i sjokk

1.2 Metoder for risikovurdering: Å skille høyrisikopasienter fra lavrisikopasienter

Det finnes flere metoder for å vurdere pasientens risikotilstand for komplikasjoner, men det grunnleggende prinsippet er basert på *blødningens alvorlighetsgrad*, vurdert klinisk og endoskopisk, samt pasientens *allmenntilstand*. Dersom pasienten klinisk vurderes som høyrisikopasient og er hemodynamisk ustabil skal endoskopi foretaes omgående *etter* resuscitering. Svært ustabile pasienter kan undersøkes sammen med anestesilog.²⁷ En lavrisikopasient har et lite dramatisk sykdomsbilde og lite eller intet Hb-fall. Noen opererer også med *svært lav*-risikopasienter, som har liten eller tvilsom klinikk. Alvorlighetsgraden av et blødende ulcus vurderes endoskopisk og avhenger av lokalisasjon, størrelse og sårstigmata. Mange scoringssystemer er utviklet og forskningen prøver å sammenligne de ulike faktorene for å kunne identifisere høyrisikopasientene. Jeg skal ikke i denne oppgaven nevne alle de eksisterende risikostratifiseringssystemene, men presentere de jeg finner enten veletablerte, viktige for høyrisikogruppen eller praktiske å bruke i en sykehushverdag. Fremstillingen baserer seg på systematiske sammendrag om scoringssystemene.

1.2.1 Rockall score

Skjemaet ble utarbeidet i 1996 etter analyse av en stor pasientgruppe (n=4185) i England, og har vist seg å være et pålitelig instrument for å forutsi dødelighet i de ulike kategoriene,²⁸ med en i etterkant godt vitenskapelig dokumentert bruksverdi. Ulempen er at pasienten må endoskoperes for å kunne forutsi prognosen. Skjemaet er basert på pasientens alder, komorbiditeter, sjokktilstand og endoskopiske funn. En score < 3 er assosiert med god prognose, mens en score > 8 betyr høy mortalitetsrisiko, mellom 30-50 %. Mellom 3 og 8 er risikoen for residivblødning større enn for mortalitet. Metoden er ikke nøyaktig nok til å forutse residivblødning.²⁹

Tabell 2. Rockall score ²⁸				
Variabel	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Alder	< 60	60-79	> 80	-
Sjokk	Ingen	Puls > 100/min, normalt blodtrykk	Puls > 100/min, systolisk blodtrykk < 100 mmHg	-
Komorbiditet	Ingen	-	Hjertesykdom, cancer i GI-traktus, annen alvorlig komorbiditet	Nyresvikt, leversvikt, disseminert malignitet
Diagnose	Mallory-Weissriff; ingen lesjon, ingen sårstigmata	Alle andre diagnoser	Malignitet i øvre GI-traktus	-
Store stigmata for fersk blødning	Ingen / mørke flekker	-	Blødning i øvre GI-traktus, sår med fastsittende koagel, synlig eller sprutende kar	-

1.2.2 Blatchford et al bruker enkle kliniske og biokjemiske parametre for å vurdere intervensjonsbehovet for blødningskontroll. Verdiene for risikomarkørene – økt S-urea, redusert Hb, fall i systolisk blodtrykk, økt pulsfrekvens, tilstedeværelse av melena eller synkope samt tegn på lever- eller hjertesykdom – er lette å huske. Endoskopi er ikke nødvendig for å bruke denne. Systemet egner seg til å identifisere dem som trenger øyeblikkelig hjelp-behandling, men det er nødvendig å verifisere bruksverdien.²⁹ Nyere data kan tyde på at den har en høyere sensitivitet enn klinisk og fullstendig Rockall score i å identifisere høyrisikopasienter med behov for klinisk intervensjon.³⁰ Av 354 pasienter med ikke-varice-ØGIB der 246 viste seg å trenge klinisk intervensjon, identifiserte Blatchford-score 99.6 % av dem, mens klinisk og fullstendig Rockall score identifiserte henholdsvis 90.2% og 91.1%. Dette er imidlertid gjennomgående høye sensitiviteter, og fremtvinger ikke noen umiddelbar endring i vurderingspreferanse.

1.2.3 Geriatrisk vurdering og multidimensjonal tilnærming.

En italiensk studie fra 2009³¹ vurderte et eget geriatrisk måleinstruments anvendbarhet i å kunne forutsi prognose og mortalitet hos eldre pasienter med ØGIB og levercirrhose. Dette måleinstrumentet, Multidimensional-Prognostic Index (MPI), inkluderer kartlegging av medisinsk så vel som psykososial og funksjonell kapasitet. Individuelt med egne måleinstrumenter vurderes daglige aktiviteter (ADL), mental status, ernæringsstatus og komorbiditet, i tillegg til andre faktorer, før en MPI-score regnes ut. Høyere MPI-verdier var signifikant assosiert med høyere kort- og langtidsmortalitet hos eldre. Det syntes også at MPI hadde en større utvelgelsesevne enn organspesifikke skjemaer som Rockall og Blatchford-score. Det kan dermed synes som om en multidimensjonal tilnærming som tar hensyn til både helsetilstand, psykososial funksjon og daglig funksjonskapasitet, altså mer enn bare organspesifikke funn, er mer nyttig for å identifisere eldre høyrisikopasienter med gastrointestinale lidelser.

1.2.4 Endoskopi: Forrestkategoriene

Endoskopiens tre formål er å etablere en diagnose, gi prognostisk informasjon og viktigst: hemostase. Høyrisikopasienter tilbys øyeblikkelig hjelp-endoskopi, mens de andre pasientene med hematemese/melena bør endoskoperes innen 24 timer etter innleggelse for å stille en diagnose. Det diskuteres når i pasientforløpet endoskopi skal foregå: Rød hematemese og alvorlig hematochezi tilsier ø-hjelp, mens svart hematemese og/eller melena uten hemodynamisk ustabilitet kan vente.²⁷

Ved endoskopi ser man etter tegn på nylig blødning:

1. *Blødningsfokus* – Ulcera i nærheten av store arterier er mer alvorlig og kan gi større blødninger ²⁴
 - Cardia, høyt på curvatura minor (a. gastrica sinistra)
 - Posteroinferiore vegg i bulbus duodeni (a. gastroduodenalis)
 - Langs stomallinjen på tidligere gastrojejunostomi
2. *Stigmata* – Skille ulcera med aktiv blødning, nylig blødning og ren sårflate
 - Blødning, kar, koagel
 - Sårflate

Ved endoskopisk inspeksjon deles sårene inn i Forrestkategoriene, og pasientene vurderes som høy-, lav- eller svært lav-risikopasienter. De to inndelingene utfyller hverandre og avgjør hvilken behandling som er mest optimal ut fra prognosen. Dette er nyttig for å kunne forhindre og være forberedt på komplikasjoner som residivblødning og mors, samt behov for kirurgi og transfusjoner. Det er god forskning på at Forrestkategoriene korrelerer godt med risiko for komplikasjoner (**Tabell 3**), og en høyrisikopasient i forskningsartikler defineres ofte som Forrest I/IIa og b. **Tabell 3** er laget til denne oppgaven ved å kombinere eksisterende data, og viser hvor viktig risikostratifisering er for å kunne bestemme behandlingsregimet.

Tabell 3. Hvordan risikostratifisering kan bestemme behandlingsregimet

Pasientrettet behandlingsregime	Forrestkriteriene ²⁷		Risiko for komplikasjoner (%) ³² (R=residivblødning, K=kirurgi, M=mortalitet)
Høyrisikopasient - Resuscitering først - Endoskopisk hemostase - evt overvåkning for komplikasjoner - Observasjon i 3 dager	Forrest I	<i>Aktivt blødende sår</i> Ia – spruting Ib – siving	R: 55 ; K: 35 ; M: 11
	Forrest II	<i>Nylig blødd sår</i> IIa – ikke-blødende, synlig kar IIb – ulcer med fastsittende koagel IIc – ulcer med flate, pigmenterte (røde eller mørkeblå) flekker	R: 43 ; K: 34 ; M: 11 R: 22 ; K: 10 ; M: 7 R: 10 ; K: 6 ; M: 3
Lavrisikopasient - Medikamentell hemostase - Utskrives - evt observasjon i 3 dager	Forrest III	<i>Ren ulcusbunn</i>	R: 5 ; K: 0.5 ; M: 2
Svært lav-risikopasient - Utskrives umiddelbart			

1.2.5 Ultralyd Doppler

Ultralyd av sårbasen etter endoskopisk behandling kan forutsi hvilke lesjoner som har størst risiko for residivblødning. ³³ Det er vist at endoskopørers vurdering av stigmata på sårflaten varierer, og følgelig foreslås at det - heller enn visuell Forrestvurdering - er nyttigere å vite hvorvidt blodstrømmen til såret er vedvarende eller nedsatt for å kunne si noe om faren for residivblødning. ³⁴ Dette kan gjøres med endoskopisk ultralydvurdering av størrelsen på blodkaret og om det er tilstrekkelig embolisert. Foreløpig foreligger det få effektstudier om metoden, og det gjøres ikke i praksis. Ny teknologi kan kanskje i fremtiden identifisere nye og andre risikofaktorer, heller enn Forrestkriteriene, hos pasienter med residivblødningsfare etter blødende ulcer pepticum, ³⁵ men det forutsetter et fagmiljø med interesse for og kompetanse til det.

2. HEMOSTASE

2.1 ENDOSKOPISK HEMOSTASE

Endoskopisk hemostase er en veldokumentert metode som i dag er førstelinjehandling ved ØGIB. Indikasjoner for endoskopisk terapi ved blødende ulcus pepticum er å være høyrisikopasient (Forrest I/IIa og b). Tidligere ble høyrisikopasienter behandlet kirurgisk, men nå har endoskopisk terapi blitt veldokumentert også hos disse pasientene.²⁷ Man er enige i fagmiljøet om behandling av Forrest I/IIa, mens på ulcus med fastsittende koagel (IIb) er det en viss diskrepans om hvorvidt man skal fjerne koagellet eller ikke.

All endoskopisk behandling tar sikte på å stoppe blødningen, samt forhindre residiverende blødning.⁵ Dette gjøres ved å forsegle den blødende arterien i ulcusbunnen. Forseglingen kan gjennomføres på ulike måter: kompresjon gjennom tamponade, vasokonstriksjon, endarteritt etter sklerosering, indusert koageldannelse, termisk koagulasjon og trombose, samt mekanisk klipsing eller sutur. Det finnes fordeler og ulemper med alle metodene. En stor fordel er at siden ulike typer ulcera må behandles forskjellig, har endoskopøren flere metoder å velge mellom i henhold til egen kompetanse og preferanse. Komplikasjoner er stort sett felles for all endoskopisk behandling. De viktigste er aspirasjonspneumoni når endoskopet tas ut, perforasjon og fibrøs stenose, særlig ved bruk av skleroserende midler eller for mye termisk varme.

2.1.1 Generelle prinsipper²⁷

- Rense magesekken. Erythromycin 250 mg i.v. 20-40 min før gastroskopi kan hjelpe til med tømning av ventrikkelen, og har blitt anbefalt som rutinetiltak for pasienter med hematemese³⁶
- Fjerne/skylle vekk koagelrester med endoskop med større diameter (6mm). På denne måten kan man oppdage fastsittende koagler, som ikke lar seg fjerne
- Se godt – kan snu pasienten på bordet

2.1.2 Hemostasemodaliteter

Endoskopisk monoterapi, altså kun én hemostasemodalitet, deles inn i injeksjonsbehandling, mekanisk behandling og varmebehandling, som også kan kombineres. Det kalles da kombinasjonsbehandling. Under beskrives de ulike formene for monoterapi, basert på systematiske sammendrag, etterfulgt av data for effekt av kombinerte endoskopiske metoder, basert på metaanalyser. I tillegg presenterer jeg kunnskapsstatus for annengangs-endoskopi samt behandling av sår med fastsittende koagel, basert på både metaanalyser og sammendrag.

2.1.3 Hemostase ved injeksjon

Væskene injiseres direkte i sårflaten med engangsnåler. Hemostase oppnås gjennom flere mekanismer: trykk, vevsødem, vasokonstriksjon, inflammatoriske endringer. Metoden er lett å lære og utføre. Man må være presis, men trenger ikke se så godt eller vinkle endoskopet nøyaktig. Dette er en fordel dersom blødningsfokuset ikke kan lokaliseres helt. Metoden er vanskelig å bruke på fibrinbelagte sår.²⁷

Adrenalin. Adrenalin, 0.1 mg/ml, injiseres i doser på 0.5-1 ml rundt blødningsfokus. Dette gir lokal vasokonstriksjon, kompresjon av åreveggen og induserer danning av plateaggregater. For tamponadeeffekt er store volumer er bedre enn små, og dette gir ikke kardiovaskulære bivirkninger.³⁷ Man kan altså godt sette 2-10 ml ved manglende hemostase. Metoden er mest brukt og stopper alene aktiv blødning i mer enn 90% av tilfellene. Den er billig, lett, trygg, tilgjengelig. Vasokonstriktoreffekten er kortvarig, og kan kanskje maskere en residivblødning. Kun adrenalinbruk gir høy residivblødningsfare, 15-20 %, ⁴ og brukes derfor ofte sammen med en endoskopisk tilleggsmetode, særlig hos de dårligste pasientene.

Skleroserende midler, som alkohol, polidocanol, ethanlamin og etoxysklerol 1%, induserer inflammasjon, trombose og arrvev i åreveggen. Væsken injiseres i små doser (0,1 – 0,3 ml) på 3-4 steder rundt det synlige karet. Dette bør brukes med forsiktighet, siden en viktig komplikasjon er transmural vevsnekrose med økt risiko for sene perforasjoner, og har ført til at i en rekke land er ulcus i øvre del av ventrikkelen en kontraindikasjon for bruk av polidocanol og etanol. Bruken er synkende, og erstattes av kombinerte volum/adrenalininjeksjoner og en termisk eller mekanisk modalitet. For øvrig er metoden billig, lett og har veldokumentert effekt. I dag brukes den mest på varicer.

Fibrinlim (en blanding av trombin og fibrinogen) og *trombin* er to lovende metoder. En "fysiologisk" hemostase er teoretisk attraktiv med minimale bivirkninger og få komplikasjoner. Fibrinlimet omdannes til fibrin i injisert vev. Man trenger en egen nål med to kanaler slik at de to substansene blandes på vei inn til vevet. Men substansen blir raskt til fibrin, og nålen er komplisert, så metoden er praktisk utfordrende og dessuten dyr.²⁷

Det er en teoretisk mulighet for overføring av infeksjoner siden legemiddelet er utvunnet fra humant blod. Metoden er for øvrig trygg og tilgjengelig i vanskelige tilfeller, men det finnes ennå ikke solid evidens for å argumentere for at dette bør brukes mer.

Histoacryl ("vevslim"). Brukes mest på varicer i fundus, men noen data har blitt publisert for behandling av vanskelige ulcusblødninger.²⁷ Arterieemboli er fryktet komplikasjon, så man bør ikke bruke histoacryl som førstevalg, men heller prøve dette når annet ikke fører frem, og når kirurgisk/radiologisk behandling ikke er tilgjengelig.

2.1.4 Mekanisk hemostase

Klips.²⁷ Mekanisk ligering er en gammel metode, men brukes i økende grad. De siste tiår har metoden blitt utviklet med hemoklips og båndligatur, og man har observert en signifikant forbedring av det kliniske forløpet hos ØGIB-pasienter uten variceblødning. Metoden er best på små, myke lesjoner, og kan med andre ord være vanskelig å bruke på magesår, som ofte har stiv, fibrinøs flate. Skopet bør stå vinkelrett på sårbunnen for å kunne applisere trykk på klipsen etterpå. Ulemper er at både ankerfestet og utskytingsmekanismen reduseres når skopet er bøyd (retroflektet), og det virker dessuten dårlig gjennom et duodenoskop. Dessuten er man avhengig av å se lesjonen tydelig og å komme til med skopet. Aktivt blødende kar trenger flere klips.³⁸ Det finnes ulike typer klips. Resolution clip kan åpnes flere ganger for å sikre optimal plassering. InScope Multi-Clip Applier (iMCA) kan skyte flere klips, og dessuten åpnes flere ganger. Billigst er fortsatt engangsklips, og ofte er de tilstrekkelige. De fleste faller av innen dager, maks 1-2 uker. Hvis ulcuset er stort kan de falle av før. Klipsing av høyrisikolesjoner kan hjelpe en radiolog med embolisering etterpå. Det anbefales at klips kombineres med en annen endoskopisk metode for best hemostatisk effekt.

Sutur. Organisasjonen Natural Orifice transendoscopic surgery (NOTES) utvikler nye måter å suturere på, og man venter på anbefalinger fra dem. Av interesse er ankerteknikken: små metallankere festes på hver side av lesjonen og man syr dem deretter fast til hverandre.²⁷

2.1.5 Termisk hemostase

Termiske metoder koagulerer og tromboserer vev ved oppvarming av sårbunnen, eventuelt ved direkte trykk. Dette kan gjøres med varmeenergi eller elektrisitet. Metoden forutsetter et nøyaktig lokalisert fokus. For vellykket hemostase bør følgende brukes: Kraftig trykktamponade, bruk av større probe (> 3.2 med mer), 15-25 watt og en vedvarende koaguleringsperiode med pulser som varer minst 8 sekunder.⁴ Hvis lesjonstørrelsen er > 1 mm bør man bruke noe annet (klips), da responsen blir dårligere. Det er en mulig risiko for vevsskade.

Varmeprobe-behandling.²⁷ Hemostase oppnåes ved trykktamponade mot blodkaret samt koagulerende sviing. Proben avgir pulser med varmeenergi og tuppen har evnen til å sprute vann. Fire-fem pulser avgis initielt, deretter repeteres dette hvis blødningen fortsetter. Metoden er vist å være like effektiv og trygg som injeksjonsterapi,²⁴ men bør kombineres med adrenalininjeksjoner for best sluttresultat.

Multi- / bipolar koagulasjon. Elektrisk energi ledes mellom multiple prober på spissen av et endoskopisk kateter. Metoden gir gode resultater, er relativt billig og lett å transportere.²⁴ *GOLD-proben* er et kombinasjonskateter med både injeksjonsnål og en bipolar koaguleringsenhet, og kan altså gjøre to ting samtidig.

Argon-plasma-koagulering. Metoden har tradisjonelt vært brukt på andre ØGI-blødninger, men er introdusert nå for blødende ulcus pepticum. Overfladisk varmeenergi, altså uten kompresjon, gir hemostase. Metoden er trygg, lett å bruke og tilgjengelig. Argonplasmakoagulering (APK) ble vurdert mot termisk koagulering og skleroserende injeksjon i en Cochranestudie fra 2005.³⁹ Kun to studier ble funnet (n=121), og forfatterne konkluderte med at ingen signifikant forskjell ble funnet mellom de ulike metodene for behandling av ikke-varice-blødninger i mage/tarm-kanalen, men at kunnskapsgrunnlaget var for sparsomt.

Nd:YAG-laser (Neodymium:Yttrium-Aluminium Garnet laser) er en ikke-komprimerende metode som har vist å være like effektiv som varmeprobe og multipolarkoagulasjon. Den er imidlertid immobil, dyr og må ha en trenet utøver. Den brukes sjelden i dag.

2.1.6 Kombinerte endoskopiske metoder

Det har tidligere vært manglende enighet om hvorvidt en endoskopisk tilleggsmetode var nødvendig etter adrenalininjeksjon alene, som gir effektiv initieell hemostase. Vergara og medarbeidere utførte en Cochranestudie⁴⁰ i 2007 av 17 randomiserte kontrollerte studier (n=1763), og vurderte effekten av et slikt

tillegg for residivblødning, kirurgi og dødelighet hos høyrisikopasienter med blødende magesår. Tilleggsmetoden kunne være en injeksjonsmodalitet, termisk behandling eller mekanisk behandling. Forfatterne fant ved bruk av kombinasjonsbehandling, uavhengig av tilleggsmodalitet, en absolutt reduksjon i residivblødningsrate fra 18.8% til 10.4% (Odds Ratio (OR) 0.51; 95 % konfidensintervall (KI) 0.39-0.67), kirurgibehov fra 10.8% til 7.1% (OR 0.63; 95 % KI 0.45-0.89) og dødelighet fra 5% til 2.5% (OR 0.50; 95 % KI 0.30-0.82). Som vi ser er residivblødningsraten da på rundt 10 % etter kombinasjonsbehandling. I denne pasientgruppen synes forøvrig dødeligheten å være noe lavere enn vanlig.

Signifikant reduksjon i residivblødningsrate og kirurgisk behov ved kombinasjonsbehandling er dokumentert også i eldre studier. Marmo og medarbeidere utførte en metaanalyse⁴¹ av 20 studier (n=2472) som vurderte kombinasjonsbehandling hos høyrisikopasienter sammenlignet med monoterapi (injeksjon, mekanisk eller termisk metode). Kombinasjonsbehandling sammenlignet med injeksjon ga en signifikant reduksjon i residivblødningsrate (OR 0.59 [0.44-0.80], P= 0.0001) og kirurgisk behov (OR 0.66 [0.49-0.89], P= 0.03) samt en trend mot redusert mortalitet (OR 0.68 [0.46-1.02], P= 0.06). Derimot ble det *ikke* funnet signifikant forskjell mellom kombinasjonsbehandling og monoterapi med endoklips (OR 1.04 [0.45-2.45] for residivblødning, 0.49 [0.50-4.87] for kirurgi, og 1.28 [0.34-4.86] for dødsfall) eller termisk koagulering (OR 0.67 [0.40-1.20] for residivblødning, 0.89 [0.45-1.76] for kirurgi, 0.51 [0.24-1.10] for dødsfall). Konklusjonen er at kombinasjonsbehandling med adrenalin og en tilleggsmetode er mer effektiv enn monoterapi med adrenalin i å forbedre alle disse tre parametre.

2.1.7 Finnes det en "beste" endoskopisk metode?

Om de ulike endoskopiske modalitetene har forskjellig effekt seg i mellom har også blitt forsøkt funnet ut av Sung og medarbeidere (2007)⁴² utførte en metaanalyse av 15 studier (n = 1156) som vurderte ulike klipskombinasjoner med effekt på harde endepunkter (primær hemostase, endelig hemostase, residivblødning og mortalitet) hos høyrisikopasienter pasienter med ikke-varice-ØGIB (ulcus eller Dieulafoylesjoner). Det ble utført sammenligninger mellom klips og injeksjon, kombinert klips/injeksjon og injeksjon alene, og klips og varmeprobebehandling. Estimatenes var robuste i sensitivitetsanalyser.

Klips hadde bedre effekt på endelig hemostase enn injeksjon alene (86.5% mot 75.4%, relativ risiko (RR) 1.14, 95% KI 1.00-1.30). Dette er en beskeden fordel, og konfidensintervallet inneholder 1, så vi kan ikke utelukke at det skyldes tilfeldig variasjon. Klips ga også sammenlignet med injeksjon alene en signifikant reduksjon i residivblødningsfrekvens (9.5% mot 19.6%, RR 0.49, 95 % KI 0.30-0.79) og kirurgisk behov (2.3% mot 7.4%, RR 0.37, 95% KI 0.15-0.90). Heterogenitet ble kun funnet for endelig hemostase.

De samme parametrene var signifikant bedre for klips og injeksjon enn bare injeksjon (endelig hemostase 88.5% mot 78.1%, RR 1.13, 95% KI 1.03-1.23; residivblødning 8.3% mot 18.0%, RR 0.47, 95% KI 0.28-0.76; kirurgisk behov 1.3% mot 6.3%, RR 0.23, 95% KI 0.08-0.70).

Ingen signifikant forskjell ble funnet mellom klips og varmeprobe i endelig hemostase (81.5% mot 81.2%, RR 1.00, 95% KI 0.77-1.31) eller residivblødning (7.1% mot 13.3%, RR 0.65, 95% KI 0.21-2.02).

Primær hemostase og mortalitet var ikke signifikant påvirket i noen av de tre tilfellene.

Fire av studiene rapporterte vansker med å applisere klips på bakre vegg av bulbus duodeni spesielt, og på bakre vegg av corpus ventriculi samt på curvatura minor.

En nyere metaanalyse fant *ingen* signifikant forskjell i initiell hemostase, residivblødning, kirurgibehov og mortalitet når hemoklips ble sammenlignet med andre endoskopiske modaliteter.³⁸ Tolv studier ble inkludert (n = 699) og sammenlignet klips med varmeprobe, med varmeprobebehandling og injeksjon, og med injeksjon alene. Denne studien hadde imidlertid ikke definerte høyrisikopasienter, og alle brukte adjuvant antisekretorisk behandling. En eventuell signifikant effekt kunne dermed tenkes maskert av dette, da man ville forventet en forskjell mellom hemoklips og injeksjon alene.

Oppsummering av endoskopiske modaliteter

Det viktigste er å bruke en kombinasjonsbehandling for å redusere forekomst av residivblødning og kirurgisk behov, særlig hos høyrisikopasientene, og å tilpasse den enkelte metoden etter ulcusets lokalisasjon, størrelse og karakteristika. Det er minimal forskjell i effekt mellom de ulike modalitetene målt i harde endepunkter, skjønt det kan tyde på at injeksjonsterapi alene er mindre effektivt enn klips og termisk behandling. Adrenalin er den sikreste injeksjonsbehandlingen. Skleroserende midler er billig og enkelt, men kan føre til sene vevsnekroser. Både termisk og mekanisk behandling er veldokumenterte og trygge, skjønt man bør velge en annen modalitet enn klips på vanskelige lokalisasjoner. Histoacryl bør ikke brukes med mindre man ikke har noe alternativ. Behandlinger som APK, sutur og fibrinlim/trombin er fortsatt ikke godt nok dokumenterte til å anbefales rutinemessig.

2.1.8 Annengangsendoskopi

Noen gastromedisiner endoskoperer rutinemessig dagen etter for å behandle resterende lesjoner. Dette er omstridt, da man ikke vet om det er kostnadseffektivt eller om det gir reduksjon i harde endepunkter. Dessuten er undersøkelsen ubehagelig for pasienten. Å gjøre det rutinemessig anbefales foreløpig ikke, men å vurdere muligheten i visse tilfeller vil være på sin plass. Hvilke situasjoner dette skulle være er ikke avklart.

I følge en metaanalyse fra 2003 gir systematisk annengangsendoskopi med behandling en signifikant reduksjon av residivblødning hos pasienter med blødende ulcus pepticum sammenlignet med kontroll (OR 0.64, 95% KI 0.44-0.95, $p < 0.01$, number needed to treat (NNT) = 6), men gir ingen reduksjon i kirurgisk behov eller mortalitet.⁴³ Fire studier ble inkludert ($n=785$). Absolutt risikoreduksjon (ARR) for residivblødning, kirurgi og mortalitet lå på henholdsvis 6.2% ($p < 0.01$), 1.7% og 1.0% (ikke signifikant). Ingen heterogenitet funnet.

Et systematisk sammendrag fra 2009⁴⁴ gjennomgikk tilgjengelig litteratur om emnet og konkluderte med det samme. Forfatterne mener at siden det ikke har effekt på mortalitet eller kirurgisk behov, bør ikke dette anbefales rutinemessig. Utvalgte høyrisikopasienter kan ha en effekt, men bruk av høydose PPI i.v. kan gjøre samme nytten, og pasienten unngår dermed en ubehagelig prosedyre.

2.1.9 Behandling av fastsittende koagel

Diskusjon om hvilken behandling av blødende ulcus med fastsittende koagel som burde anbefales, førte til at Kahi et al utførte en metaanalyse som sammenlignet kombinert endoskopisk/medisinsk behandling med kun medisinsk behandling (overvåking, syresuppresjon med H₂RA eller PPI-hemmer, transfusjon ved behov).⁴⁵ 6 studier ble inkludert ($n=240$) og vurdert for residivblødning, transfusjonsbehov, kirurgi, innleggelsestid og mortalitet. Signifikant reduksjon ved bruk av endoskopi ble kun funnet for residivblødningsfare (8.2% vs 24.7%, $p=0.01$, RR 0.35, 95% KI 0.14-0.83; NNT 6.3.). Det kan altså tyde på at slike lesjoner bør behandles endoskopisk som høyrisikolesjoner, og søke å fjerne koagelet for å eksponere underliggende kar, siden residivblødning er en alvorlig komplikasjon forbundet med økt mortalitet. Man bør likevel vurdere dette opp i forhold til risikoen for å fjerne et koagel fra store kar.

2.2 MEDIKAMENTELL HEMOSTASE

I etterkant av endoskopi kan man gi visse medikamenter for å bedre prognosen. Til hvilken pasientgruppe, hva slags medikament, når i regimene (før eller etter endoskopi) og i hvilke doser medikamentet skal gis er gjenstand for diskusjon og forskning. Man kan gi ren medikamentell hemostase, eller medikamenter som ledd i et større regime. Følgende alternativer finnes i dag:

2.2.1 Syrehemmende medikamenter

På slutten av 90-tallet økte interessen for syrehemmeres hemostatisk effekt. Naturlig lav pH i magesekken destabiliserer koagler. Derfor ville en økning av denne bidra til å stabilisere blødende pasienter. I dag tilstrebes å øke pH > 6 over minst et døgn for å stabilisere koaglene som oppstår ved blødende ulcus pepticum.⁴⁶ H₂RA og prostaglandinanalogen misoprostol ble først tatt i bruk, senere kom økende evidens for PPI – det er den jeg i hovedsak kommer til å presentere her. H₂RA virker ved å indirekte hemme gastrin- og dermed syresekresjon, men er ikke effektive nok i å holde pH > 6 over lengre tid.⁴⁶ PPI hemmer K⁺/H⁺-ATPasen i parietalcellenes apikalmembran og dermed utskillelse av syre i ventrikkelen.⁴⁶ Tidligere ble misoprostol brukt, men man har gått bort fra det grunnet moderat hemostatisk effekt og bivirkninger, men det kan fortsatt brukes i ulcusprofylakseregimer. Vanligvis administreres det syrehemmende medikamentet i.v. i akutfasen i mellom 24 og 72 timer etter hemostase fordi residivblødning normalt forekommer i dette tidsrommet - nylig dannede koagler kan løses opp dersom pH i ventrikkelen stiger for fort.⁴⁶ PPI p.o. i 6-8 uker anbefales deretter, med mindre pasienten er *H. pylori*-positiv og trenger eradikasjonsbehandling først, eller bruker NSAID og bør bruke PPI p.o. på ubestemt tid.⁴⁶

PPI, H₂RA eller placebo?

Mange systematiske sammendrag og metaanalyser gir god evidens for at PPI sammenlignet med både H₂RA og placebo reduserer residivblødning, kirurgi, transfusjonsbehov og innleggelsestid, men ikke mortalitet: Jeg har forsøkt å velge ut de studiene som virket solide.

Det er allerede veldokumentert i flere metaanalyser fra før 2004 at PPI er mer effektive enn histaminreseptorantagonister (H₂RA) for å vedlikeholde nesten nøytral pH i magesekken.^{47,48} H₂RA er heller

ikke vist å ha signifikant effekt på residivblødning, mortalitet eller kirurgibehov,⁴⁹ og brukes lite i dag.

En Cochranestudie fra 2006 av Leontiadis og medarbeidere⁵⁰ gjennomgikk 24 studier (n=4373) som sammenlignet i.v. eller p.o. bruk av PPI med enten H₂RA eller placebo hos pasienter med blødende ulcus pepticum. Det ble ved PPI-bruk funnet en signifikant reduksjon i residivblødningsfrekvens fra 17.3 % til 10.6 % (OR 0.49, 95% KI 0.37-0.65) og i kirurgi fra 9.3 % til 6.1 % (OR 0.61, 95% KI 0.48-0.78), men ingen signifikant forskjell i generell mortalitet. En undergruppe høyrisikopasienter i studier fra Asia fikk imidlertid redusert sin mortalitet (OR 0.53, 95% KI 0.31-0.91) ved bruk av PPI. Det forelå heller ingen evidens for at resultatene var avhengige av studiekvaliteten, administrasjonsmåte av medikamentet, type kontrollbehandling eller applikasjon av initial endoskopisk hemostasebehandling.

De samme forfatterne konkluderte i en annen metaanalyse (n=1197) fra 2005⁵¹ med at PPI-behandling for ulcusblødning gir en liten, men potensielt viktig, reduksjon i transfusjonsbehov (vektet mediandifferanse (VMD) 0.6 enheter, 95 % KI -1.1 – 0.0, p = 0.05) og innleggelsestid (VMD -1.1 dager, 95 % KI -1.5 - -0.7, p < 0.0001). Det var imidlertid signifikant heterogenitet mellom gruppene i denne metaanalysen.

En større italiensk metaanalyse fra 2005 analyserte 35 randomiserte kontrollerte studier (n=4843) for sammenligning av PPI mot placebo og/eller H₂RA hos pasienter med endoskopisk verifiserte høyrisiko-stigmata.⁵² Studien skiller mellom pasienter med endoskopisk synlig blødende og ikke-blødende ulcus, og bruker parametrene residivblødning, kirurgi og mortalitet. Monoterapi med PPI var signifikant bedre enn med placebo og H₂RA i begge pasientgrupper (placebo: ARR 13.7% (95 % KI 0.9-27), OR 0.50 (95 % KI 0.26-0.96, NNT 7 (95 % KI 4-114); H₂RA: ARR 20% (95% KI 7-33), OR 0.31 (95% KI 0.15-0.66), NNT 5 (95% KI 3-15)). Hos ikke-blødende pasienter var monoterapi vel så effektiv som kombinasjonsterapi med endoskopi og H₂RA. En kombinasjonsterapi med PPI og endoskopi var mer effektiv enn monoterapi mhp å redusere blødning og kirurgi, og bedre enn endoterapi alene for å minimere blødning. Forfatterne konkluderer med at enten PPI eller H₂RA er indisert for ikke-blødende ulcus ved endoskopi for å redusere residivblødningsfaren og kirurgisk behov, mens data gjeldende for blødende ulcus er for sparsomme til å trekke noen sikre konklusjoner. Fordelene synes å være uavhengige av administrasjonsmåte og dose.

En kinesisk metaanalyse fra 2009 verifiserte at pantoprazol også har signifikant effekt hos pasienter med blødende ulcus pepticum, sammenlignet med H₂RA, placebo og somatostatin.⁵³ Studien (n=821) fant signifikant reduksjon for residivblødning (RR 0.31, 95 % KI 0.18-0.53), innleggelsestid (VMD -1.53, 95 % KI -1.91 - -1.16) og kirurgisk intervensjon (RR 0.28, 95 % KI 0.09-0.83), men ikke for mortalitet og transfusjonsbehov.

Det er altså solid evidens for å bruke PPI i hemostaseregimet.

Hvilken PPI-dose og administrasjonsmåte til hvilken pasientgruppe?

Høyrisikopasienter ser ut til å ha størst fordel av PPI-behandling etter endoskopisk hemostase, ifølge en metaanalyse i 2005.⁵⁴ 18 studier (n=1855) ble vurdert, og analysen viste at høydose PPI i.v. sammenlignet med placebo signifikant reduserte residivblødninger med -14.6% (95 % KI -16.2 - -12.9), kirurgi med -5.4 % (95 % KI -8.4 til -2.4) og mortalitet med -2.7 % (95 % KI -9.2 til 3.8), og residivblødninger sammenlignet med H₂RA (-20.6 %, 95 % KI -24.7 til -16.6). Sammenlignet med placebo reduserte høydose PPI p.o.kun residivblødning signifikant, mens ikke-høydose PPI p.o. forbedret alle tre utfall signifikant. Doser lavere enn høydoseregimet kan altså ha effekt på endepunktene.

En saudiarabisk metaanalyse²¹ fra 2005 (26 studier, n=4670) verifiserer at høyrisikopasienter med ØGIB har mest å hente med slik behandling, ved at PPI-behandling signifikant reduserer insidensen av residivblødning (OR 0.48, 95% KI 0.40-0.57) og kirurgi (OR 0.61, 95% KI 0.48-0.76) sammenlignet med placebo eller H₂RA. Ulcusrelaterte dødsfall viste signifikant reduksjon (OR 0.58, 95% KI 0.35-0.96), mens ikke-ulcusrelaterte dødsfall syntes å øke (OR 1.60, 95% KI 1.06-2.41), og åpner for muligheten til intravenøs PPI-assosiert død hos høyrisikopasienter med annen årsak. Den totale mortaliteten stod uendret (OR 1.02, 95% KI 0.76-1.37). Resultatene syntes uavhengig av administrasjonsmåte.

Det kan ifølge en metaanalyse fra 2005 synes som om asiater sammenlignet med ikke-asiater har bedre effekt av PPI, både på residivblødning, kirurgisk behov og mortalitet (OR 0.35; 95% KI 0.16-0.74; NNT 33.)⁵⁵ Mulige årsaker til dette kan være at i) PPI-metabolismen går via CYP450-systemet, hvorav det blant asiater kan finnes flere sakte-metaboliserende pasienter; og ii) lavere basal syresecernering i den asiatiske populasjonen grunnet a) høyere H.pylori-prevalens og b) lavere parietalcellemasse^{22,46}

PPI før endoskopi?

Om PPI skal gis før og/eller etter diagnostisk endoskopi er en pågående diskusjon. Sreedharan og medarbeidere utførte en Cochrananalyse i 2008 som vurderte hvorvidt PPI-bruk før diagnostisk endoskopi sammenlignet med kontrollgruppe (placebo, H₂RA eller ingen behandling) hadde effekt på mortalitet,

residivblødning, kirurgi samt nylige blødningsstigmata, transfusjonsbehov, innleggelsestid og behov for endoskopisk behandling.⁵⁶ Seks randomiserte kontrollerte studier ble inkludert (n=2223), ingen statistisk heterogenitet ble funnet mellom gruppene. Det ble ikke funnet statistisk signifikante funn for mortalitet, residivblødning eller kirurgibehov. PPI-behandlingen medførte en reduksjon i stigmata ved førstegangsendoskopi og dermed behovet for endoskopisk hemostase, men hadde altså ingen effekt på de klinisk viktige parametere.

Oppsummering og anbefalinger

Det tilstrebes altså pH > 6 ved å gi høydose PPI de første timene *etter* endoskopisk verifisert blødning for å stabilisere, deretter peroralt de neste dagene for å redusere risikoen for residivblødning. 80 mg i.v.bolus omeprazol etterfulgt av 72 t infusjon med 8 mg/t samt 40 mg/d p.o i 1 uke gir signifikant reduksjon i residivblødningsrisiko, behovet for ø-hjelpskirurgi samt mortalitet hos høyrisikopasienter.⁵⁷ Pasienter med høyrisikostigmata bør få medikamentet intravenøst, mens pasienter med lavrisikostigmata kan få dobbel peroral dose. Hos pasienter med ikke-blødende kar, synlig kar eller kar med koagel kan det synes at koagelstabilisering med PPI alene kan være tilstrekkelig.⁴ Asiater kan synes å ha en bedre effekt, også på mortalitet. Høydose PPI i.v. før endoskopi anbefales foreløpig ikke, og er dessuten dyrt.

2.2.2 Traneksamsyre

Cyklokapron er et antifibrinolytium som har hemostatisk effekt ved å forsinke fibrinolysen gjennom å hemme aktiveringen av plasminogen til plasmin. Teoretisk kan medikamentet redusere blødning og stabilisere en pasient før endoskopi. En uferdig Cochraneprotokoll⁵⁸ oppsummerer kunnskapsgrunnlaget om medikamentet, og finner at den metaanalysen som tidligere har vist redusert mortalitet kan ha inneholdt systematiske feil, blant annet ved å ikke inkludere hemoskopisk hemostase for lesjoner med høyrisikostigmata. Etterfølgende studier har ikke vist slik effekt på kliniske endepunkter, samtidig som alvorlige bivirkninger som dyp venetrombose også er identifisert.

En metaanalyse fra 2008 av Gluud og medarbeidere⁵⁹ vurderte effekten av traneksamsyre mot placebo hos pasienter med øvre gastrointestinalblødning ved å se på syv randomiserte kontrollerte studier (n=1754). Mortaliteten var 5% i traneksamsyregruppen og 8 % i placebogruppen (RR 0.61, 95% KI: 0.42-0.89). Ingen signifikante forskjeller ble funnet i forhold til blødning, blødningsrelatert mortalitet, kirurgi eller transfusjonsbehov. Data fra tre av de syv inkluderte studiene tydet på at traneksamsyre ikke øker risikoen signifikant for tromboembolisk sykdom. Forfatterne konkluderer med at medikamentet trolig kan redusere generell mortalitet, men mer forskning trengs for å foreslå behandlingsanbefalinger.

På grunnlag av dette, og siden Cochraneprotokollen ikke er kommet til en endelig konklusjon, anbefales ikke medikamentet rutinemessig.

2.2.3 Somatostatin/octreotid

Octreotid er en syntetisk analog av det endogene inhibitoriske peptidet somatostatin, men har lenger halveringstid. Somatostatin hemmer både syre- og pepsinsecernerering, samt reduserer blodstrømmen til mukosa i mage/tarm-slimhinnen, som trolig hemmer ulcusutvikling. Hemmet pepsinsecernerering gir teoretisk en redusert proteolytisk effekt på koagler. Octreotid er funnet å gi en mindre effekt enn somatostatin, trolig grunnet ulik reseptordistribuerings i GI-traktus. Medikamentet gis under og etter en blødningsepisode i fem dager. Jeg fant kun ett systematisk sammendrag som hadde oppsummert den tilgjengelige kunnskapen.⁶⁰ Metaanalyser har til nå ikke funnet statistisk signifikant effekt, og retningslinjer anbefaler ikke behandlingen.

2.3 RADIOLOGISK HEMOSTASE: Angiografisk transkateterembolisering (coiling)

Det fantes ingen metaanalyser om temaet, så dette avsnittet er basert på systematiske sammendrag. Metoden kan visualisere de tre mesenteriske arterier. Ved blødende ulcus pepticum kan man gå radiologisk veiledet med kateter inn i a. femoralis, via truncus coeliacus til a. gastroduodenalis, som med mikrocoilkateter selektivt emboliseres fra innsiden. Det er en fare for iskemisk infarkt, så man tilstreber å embolisere på så kort strekning som mulig.⁶¹ Metoden er svært spesialisert og krever at kompetent personell er på jobb. I Norge er coiling kun tilgjengelig på noen få store sykehus med døgnvakt. Sammenlignende studier er til nå sparsomme, og kun få viser at det har en positiv effekt i de vanskelige tilfellene.³⁵ En løsning er å ha modaliteten i bakhånd til dem som er for dårlige til endoskopisk og kirurgisk behandling. Den kan også kombineres med kirurgisk behandling, noe som gjøres flere steder i dag.

2.4 KIRURGISK HEMOSTASE

Kirurgisk behandling av blødende ulcus ventriculi og duodeni er den sikreste hemostatiske metoden, men er ikke komplikasjonsfri og er nå erstattet av endoskopisk hemostase i de fleste tilfeller. Tidligere ble kirurgien mer benyttet til elektiv, kurativ reseksjon av ulcus pepticum, men brukes i dag hovedsakelig til komplikasjonsbehandling med mindre radikale prosedyrer. Selv om endoskopi stopper blødningen hos over 90 % samt muliggjør risikovurdering, bør et nært samarbeid med kirurg tilstrebes.

En retrospektiv studie fra Finland vurderte trender i insidens, kirurgiske behandlingsmetoder og mortalitet for blødende ulcus fra 1987-2000, og fant at mens den elektive kirurgien praktisk talt har forsvunnet og parietalcellevagotomi utgått, har ø-hjelpskirurgien økt signifikant i samme tidsrom. Lokalprosedyrer er hyppigst anvendt, store prosedyrer sjeldnere. Mortalitet lå likevel uendret på 8 % i disse årene.⁶² Det diskuteres om denne økningen i ø-hjelpskasus skyldes nedgang i elektive inngrep, eller økt bruk av NSAID med medførende komplikasjoner.⁶³

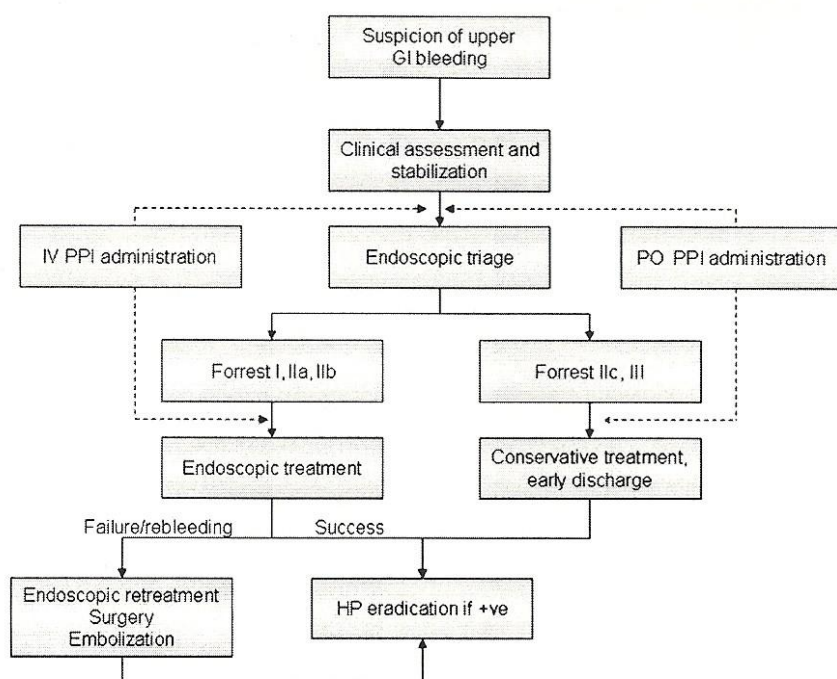
Kirurgisk prosedyre avhenger av ulcuslokalisasjon. Følgende operasjonsteknikker er aktuelle:⁶⁴

- Blødningskontroll ved direkte sutur eller ekstraluminal ligering av a. gastroduodenalis
- Reseksjon og gjensying av blødningsfokus
- Stomi eller reseksjon hos 30 %: Pyloroduodenotomi og oversying av det blødende kar
- Laparoskopisk teknikk har foreløpig en liten rolle

Kirurg bør kontaktes når man får inn høyrisikopasienter. Indikasjoner for kirurgi er et diskusjonstema.

Forslag til behandlingsalgoritme

Figur 2 viser et eksempel på hvordan triagering og de ulike hemostasemodalitetene kan kombineres. Støttebehandling og profylakse ikke inkludert her, med unntak av *H. pylori*-eradikering.



FIGUR 2 Algoritme for akuttbehandling av pasienter med blødende ulcus pepticum.²⁷

3. STØTTEBEHANDLING OG SEKUNDÆRPROFYLAKSE

3.1 SANERE RISIKOFAKTORER

Etter vellykket hemostase må risikoprofilen forbedres. Det viktigste er å sanere *H. pylori*-infeksjon og seponere NSAID. Dersom seponering ikke er mulig finnes to alternativer avhengig av NSAID-indikasjonen: ved behov for smertestillende kan man bytte til en COX-2-hemmer, og når antikoagulantia er indisert er klopido-grel et alternativ. I begge tilfeller kan man supplere med samtidig PPI-profylakse.

3.1.1 Forebygge *H. pylori*-induserte ulcera

Tidligere var peroral PPI-behandling foretrukket og veldokumentert for å forhindre residivblødning. I 2004 kom en Cochranestudie som fastslo at *H. pylori*-eradikasjon både var bedre og billigere enn den til da tradisjonelle antisekretoriske ikke-eradikerende behandlingen for å redusere residivblødningsfaren.⁶⁵ Studien består av to metaanalyser som vurderer insidens av residivblødning hos pasienter som fikk *H. pylori*-eradikasjon og hos dem som fikk ikke-eradikerende antisekretorisk behandling med PPI. Begge finner en lavere insidens hos den første gruppen. Syv studier (n=578) utgjorde grunnlaget for den første analysen, der pasientene ikke fikk langtidsbehandling med PPI, der residivblødning utgjorde henholdsvis 2.9 % og 20% (OR 0.17, 95% KI 0.10 til 0.32, ingen heterogenitet, NNT 7, 95% KI 5-11). Tre studier (n=470) utgjorde grunnlaget for den andre analysen, der pasientene fikk langtidsbehandling med PPI i etterkant. Residivblødning utgjorde henholdsvis 1.6% og 5.6% (OR 0.25, 95% KI 0.08-0.76, ingen heterogenitet, NNT 20, 95% KI 12-100).

Det konkluderes med at alle med blødende ulcus bør testes for bakterien, og at alle positive mottar behandling for å forhindre residivblødning. Funnet støttes av en eldre metaanalyse fra 2001.⁶⁶ Dette er nå en etablert behandling.

H. pylori kan påvises non-invasivt eller invasivt. Av non-invasive metoder finnes:

- Ureapusteprobe
 - Urea inhaleres, holdes og pustes deretter ut. *H. pylori* bryter ned urea (har urease), slik at ekspirasjonsverdiene er lavere. Denne testen har høy sensitivitet og spesifisitet.
- Serologisk testing – IgG påvises i blodet. Kan ta inntil et år før verdien faller med 50 % etter en eradikasjonsbehandling og er således uegnet til å vurdere terapivikt.
- Påvisning i avføring

Endoskopisk kan det biopseseres proksimalt for ulcuset, og bakterien deretter dyrkes eller påvises histologisk. Dette benyttes mest på sykehus. I alle tilfeller bør man være oppmerksom på falskt negativt svar ved samtidig PPI-behandling.

Når testen er positiv behandles pasienten med trippelbehandling om nødvendig. Behandlingen er en trippelkur i 7 dager med syrehemmende midler og antibiotika. Vanlige regimer¹² er a) PPI, klaritromycin (250-500 mg x 2) og amoxicillin (1 g x 2), eller b) PPI, metronidazol (400 mg x 2) og amoxicillin (750 mg x 2) eller klaritromycin (250-500 mg x 2). På verdensbasis opplever man nå en økende resistens mot behandling, og det forskes både på alternative medikamentelle regimer og på utvikling av en *H. pylori*-vaksine, uten at entydige konklusjoner om bruksverdi foreligger.^{22,67}

En siste problemstilling er hvorvidt *H. pylori*-eradikasjon skal suppleres med PPI-behandling i etterkant hos pasienter med ulcus ventriculi. En metaanalyse tyder på at PPI-behandling etter *H. pylori*-eradikasjon hos pasienter med ukomplisert blødende duodenalulcus er overflødig, da eradikasjon synes tilstrekkelig.⁶⁸ De antyder dessuten det samme for ulcus ventriculi, selv om analysen kun inneholder én studie der pasientene har dette. Utvikling av ulcus ventriculi høyt på cardia er assosiert med atrofisk gastritt, altså snarere et syreunderskudd enn et overskudd. Å skulle gi PPI i etterkant vil dermed teoretisk synes merkelig. Likevel tyder oppsummert kunnskap på at ulcus ventriculi heles saktere enn ulcus duodeni, og at trippelbehandlingen feiler i 20 % av tilfellene, slik av forfatterne av et nederlandsk systematisk sammendrag mener PPI-behandling i 4-8 uker ved ulcus ventriculi kan forsvares.⁶⁹

3.1.2 Forebygge NSAID-induserte ulcera

NSAID	Generisk navn	Vanlig dose/dag for voksne ¹²
Tradisjonelle NSAID -ikke-selektive	Acetylsalisylsyre (ASA)	Analgetikum/antipyretikum: 0.5-1 g x 3-4, maks 4 g/døgn Antiinflammatorisk: 1.5-2 g x 2-3. Tilpasses individuelt. Tromboseprofylakse (Albyl-E): 75-160 mg/døgn
	Diklofenak	50 mg x 2-3
	Ibuprofen	0.6-0.8 g x 3, maks 2.4 g/døgn
	Indometacin	25-50 mg x 2-3, maks 150 mg
	Ketoprofen	50-100 mg x 2-3, maks 150-300 mg/døgn
	Meloxicam	7.5-15 mg x 1
	Nabumeton	1-2 g x 1
	Naproxen	0.25-0.5 g x 2
	Piroksikam	10-20 mg x 1
	Sulindak	0.2 g x 2
Koksiber -selektive	Celekoksib	Artrose 0.1 g x 2, revmatisk artritt 0.2 g x 2
	Etorikoksib	Artrose 60 mg x 1, revmatisk artritt 90 mg x 1

Tabell 4. NSAID-preparater og vanlig dosering i Norge.

Seponering og dosereduksjon

Seponering av NSAID/ASA er å foretrekke, i hvertfall i akutfasen, men ikke alltid mulig på lang sikt. Medikamentforskrivende lege har dermed en utfordring i å finne alternativer for disse pasientene. **Tabell 4** viser de norske alternativene innen NSAID-gruppen. Legene må også foreta en vurdering av gastrointestinal mot kardiovaskulær risikoprofil før NSAID-forskrivelse. Sung foreslår en måte å gjøre dette på (**Tabell 5**) i et systematisk sammendrag fra 2010.²²

Table 1 Balancing the risks of gastrointestinal and cardiovascular toxicity in using non-steroidal anti-inflammatory drugs

		Risk of peptic ulcer complications	
	Low	Moderate	High
Low CV risk	NSAID alone (least ulcerogenic and lowest dose)	NSAID+PPI/misopro	Alternative Rx or COX2i+PPI/misopro
High CV risk (ASA required)	Naproxen + PPI/misopro	Naproxen + PPI/misopro	Alternative Rx and avoid NSAIDs or COX2i

COX2i, cyclo-oxygenase 2 inhibitor; CV, cardiovascular; misopro, misoprostal; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI, proton pump inhibitors; Px, treatment.

Table 2 Balancing the risk of gastrointestinal and cardiovascular toxicity in using non-steroidal anti-platelet agents

		Risk of peptic ulcer complications	
	Low	Moderate	High
Low CV risk	Aspirin alone	Aspirin alone+ <i>H. pylori</i> eradication	Aspirin alone+ <i>H. pylori</i> eradication + Proton pump inhibitor
High CV risk (Clopidogrel required)	Aspirin + Clopidogrel + Proton pump inhibitor	Aspirin + Clopidogrel + <i>H. pylori</i> eradication + Proton pump inhibitor	Aspirin + Clopidogrel (short term) + <i>H. pylori</i> eradication + Proton pump inhibitor

CV, cardiovascular.

TABELL 5. Alternative regimer i smerte- og antikoaglasjonsbehandling ved foreliggende gastrointestinale risikofaktorer.

På befolkningsplan er det mulig å sette inn massestrategier eller høyrisikostrategier for å forebygge utvikling av NSAID-induserte ulcera, men å gå i dybden på dette faller utenfor denne oppgaven. Likevel er temaet så viktig for å kunne redusere forekomsten av NSAID-induserte ulcera at problemstillingen må nevnes. Det diskuteres hvilke medikamenter og doser som kan være mest optimalt å anbefale.⁷⁰ Man vet ennå ikke nok om sammenhengen mellom dose og sårutvikling. Utarbeidelse av tydelige retningslinjer på dette området bør i fremtiden prioriteres, da den profylaktiske gevinsten kan være potensielt stor.

Tradisjonelle NSAID eller koksiber?

Vi bruker mer NSAID, både fordi populasjonen blir eldre og fordi medikamentene har god antiinflammatorisk og antikoagulerende effekt. COX-2-hemmere ble utviklet for å redusere mukosanedbrytningen, og flere studier har evaluert hvordan bruk av dette affiserer ulcusinsidens og prognose.

Det er til nå vist at kumulativ insidens av ØGIB blir lavere ved etorikoksib-bruk enn ved tradisjonelle NSAID (1.24% vs. 2.48%, $p < 0.001$; rate/100 pasientår 1.00 mot 2.47; RR 0.48, 95 % KI 0.32-0.73).⁷¹ Man tillater seg imidlertid derfor å bruke mer NSAID, ifølge en dansk populasjonsbasert studie.¹⁰ Det er viktig å huske på at COX-2-hemmere også kan ha en viss skadeeffekt på mageslimhinnen. Man benytter seg altså ikke av den insidensenkende fordel, så dette kan være én forklaring på hvorfor insidensen av ØGIB fortsatt er uendret.

Evidens for økt risiko for kardiovaskulære hendelser ved bruk av koksiber har ført til at mange leger går tilbake til tradisjonelle NSAID. Metaanalyser og nyere farmakoepidemiologiske undersøkelser har imidlertid vist at tradisjonelle NSAID (unntatt naproksen) også er assosiert med økt forekomst av tromboemboliske kardiovaskulære hendelser.¹² MEDAL-programmet,⁷² en stor randomisert kontrollert studie (n=34 701) viste at etorikoksib gir signifikant færre tilfeller av ukompliserte øvre gastrointestinale hendelser, men at det ikke fantes noen forskjell i komplikasjoner. Det var heller ingen forskjell i forekomst av kardiovaskulære hendelser mellom diklofenak og etorikoksib.

Koksiber er dessuten dyrere enn tradisjonelle NSAID. En kost-nytteanalyse⁷³ fra 2003 viste at pasienter med blødende ulcus i sykehistorien kan ha nytte av å bruke koksiber i stedet for NSAID, mens det blir dyrt for pasienter med gjennomsnittlig risiko, målt i kvalitetsjusterte leveår.

Spørsmålet om og når man skal bruke COX-2-hemmere fremfor tradisjonelle NSAID er dermed fortsatt uavklart, og det er behov for flere studier på dette området.

Ulcusprofylakse

En Cochranestudie⁷⁴ fra 2002 vurderte 40 randomiserte kontrollerte studier for effekten av tre ulike medikamenter på utviklingen av ulcus ventriculi og ulcus duodeni.

For prostaglandinanalogen misoprostol ble det funnet en reduksjon i forekomst av begge ulcustyper. Høyere dose var mer effektivt for å forebygge gastriske sår (RR 0.17 (800 ug/dag) og RR 0.39 (400 ug/dag), $p=0.0055$), men ikke duodenalsår. Medikamentet forårsaket betydelig diaré, men var også det eneste medikamentet som dokumentert reduserte ulcuskomplikasjoner (perforasjonsblødning, obstruksjon).

For standarddose H₂RA fantes det en signifikant reduksjon av duodenale sår (RR 0.36, 95% KI 0.18-0.74), men ikke gastriske.

Doble doser av både H₂RA og PPI reduserte forekomsten av både gastriske (henholdsvis RR 0.44, 95% KI 0.26-0.74 og RR 0.40, 95% KI 0.32-0.51) og duodenale sår, og ble bedre tolerert enn misoprostol. En annen metaanalyse fra 2000 (ti studier, n=ukjent) bekrefter at omeprazol-bruk lenger enn fire uker har god effekt på forebygging av både ulcus ventriculi og ulcus duodeni (UV: OR 0.20, 95 % KI 0.13-0.31 ; UD: OR 0.12, 95 % KI 0.06-0.23), mens H₂RA ikke har signifikant effekt på ulcus ventriculi.⁷⁵

Både PPI og misoprostol kan altså brukes profylaktisk mot både ulcus ventriculi og ulcus duodeni, mens H₂RA kan ha effekt kun på ulcus duodeni. Misoprostolbruk bør vurderes mot eventuelle bivirkningsplager. Lavere dose kan være å foretrekke der det er mulig, både compliancemessig og kostnadsmessig. Både H₂RA og misoprostol har man gått nesten helt bort fra. PPI er vanligst å bruke i dag.

Bytte til annet antikoagulatium

I platehemmerbehandling ved tidligere gastrointestinalblødning forårsaket av ASA er det vanlig praksis å erstatte ASA med klopidogetrel (Plavix). Det finnes nå dokumentasjon på at en kombinasjon av ASA og PPI kan være et bedre alternativ enn klopidogetrel for å forebygge residivblødning.⁷⁶ Hos høyrisikopasienter er ikke klopidogetrel så trygt som antatt i mage/tarm-kanalen, og kan faktisk øke risikoen for residivblødning.⁷⁷ Det er dessuten dyrere og mindre effektivt enn å bruke ovennevnte kombinasjon, bør dermed begrenses til pasienter som trenger forsterket antikoagulerende behandling av avgrenset varighet. Uansett antikoagulerende middel, ASA eller klopidogetrel, bør man supplere med PPI.

3.1.3 Behandle komorbiditet hos eldre

Eldre pasienter har økt risiko for ØGIB, både på grunn av alder og komorbiditet. Det er allment akseptert at pasienter > 60 som tar NSAID bør stå på slimhinnebeskyttende medikamenter, enten ved å bruke PPI eller koksiber. Compliance må vurderes – over 30 % av alle pasienter følger ikke forskrivningsordre.⁷⁸ Langtidsbruk og høy dose er to forhold som fremmer non-compliance. Selvmedisinering er også et viktig forhold å ta

hensyn til. Dette er vanlig hos eldre, og kan være en medvirkende faktor til NSAID-relaterte komplikasjoner. Tilpassede forebyggingsstrategier bør tilstrebes hos de eldre. Ellers får de også vanlig risikosanering.

3.2 KOMPLIKASJONSBEREDSKAP

Generelt kan man under innleggelsen overvåke og vurdere pasienten fortløpende, gi SAG og Ringer ved behov, samt vurdere blodprøver og Hemofec for okkult blødning og sjokk.⁵ Residivblødning bør forventes hos 10-20 % av pasientene uansett behandlingssuksess. Det er derfor et poeng å ha høyrisikopasiener innelagt i tre dager. Behandling er ofte vanskelig, basert på klinisk vurdering og lokal ekspertise, og krever et nært samarbeid mellom gastromedisiner, radiolog og kirurg, særlig for de dårligste pasientene. En bestemt strategi er vanskelig å finne i litteraturen, fordi avgjørelsen avhenger av den blødende lesjonen, de tekniske utfordringene ved første forsøk, samt endoskopørens erfaring.²⁷ Hos de fleste pasienter med residivblødning er det nok å endoskopere på nytt for å stanse blødningen. Selv om en kinesisk undersøkelse har vist at dødeligheten hos pasienter med residivblødning var lik uavhengig om de ble behandlet endoskopisk eller kirurgisk andre gang,⁷⁹ tilstrebes det å behandle endoskopisk fordi kirurgi kan være mer belastende for pasienten. I alle tilfelle er multidisiplinær behandling den beste.⁹

DISKUSJON

Om metoden

Behandling av pasienter med akutt blødende ulcus pepticum er en multidimensjonal utfordring, og er et komplekst område å skulle gjennomføre systematisk. Å fokusere på pasienten heller enn det blødende ulcuset førte til at kunnskapsgrunnlaget for oppgaven ble svært omfattende, men samtidig følte jeg at det var et riktig valg for å kunne belyse situasjonen slik den i sin helhet påvirker parametre som residivblødningsrate og mortalitet. Jeg opplevde at å skulle velge ut relevante kilder blant mange mulige ved bruk av søkemetoden min kunne være utfordrende, fordi jeg mangler erfaring i å gjøre dette. Til selve utvelgelsesprosessen manglet jeg en sikker systematisk metode. Bruk av kvalitetssikrende skjemaer var nyttig i å vurdere om de utvalgte kildene var til å stole på, men det er fortsatt en mulighet for at jeg har unnlatt å finne og velge kilder som kunne belyst saken annerledes. I referansene fant jeg mange relevante studier som var mer enn 10 år gamle, men som dermed falt utenfor mine kriterier. Ved å bruke metaanalyser og systematiske sammendrag har jeg forsøkt å redusere denne forfatterbias noe, siden disse studiene opererer med både inklusjons- og eksklusjonskriterier som er mer profesjonelle enn mine.

Om kunnskapsgrunnlaget

To forhold er sentrale for å vurdere risikoreduksjon: Populasjonen og de utvalgte behandlingsendepunktene. I en populasjon med økende antall eldre og med et økende forbruk av NSAID er det å forvente at insidensen av ulcusblødning ikke reduseres, da flere vil tilhøre høyrisikogruppen. Samtidig gir forskningen på om hvorvidt de ulike behandlingsmodalitetene har signifikant effekt på harde endepunkter viktig informasjon om hvordan pasientene bør behandles og hva som kan forventes av risikoreduksjon. Å ta hensyn til begge de to forholdene forklarer hvordan behandlinger som gir redusert residivblødningsrisiko ikke automatisk reduserer mortaliteten, fordi pasientgruppen i utgangspunktet hadde økt mortalitetsrisiko.

Det kunne virke som om flere av studiene kun så på endepunkter og ikke vurderte dette mot populasjonens totale risiko, noe som igjen ga ulike estimater når studiene skulle sammenlignes. Det forekom noe variasjon i hvilken populasjon som lå til grunn for studiene. Noen studier skilte ikke ulcuspasienter fra andre ØGIB-pasienter. Andre hadde ikke definert hva en høyrisikopasient var. Dette fikk blant annet til følge at det ikke var gjennomgående enighet om mortalitetstallet (4 eller 14 %). Det kan altså bety at mortaliteten *har* gått ned.

Effektestimaterne bestod mest av relative tall (OR, RR). Fordelen med dette er at effektstørrelsen ofte er den samme på tvers av ulike pasientgrupper og settinger. Likevel burde absolutte tall (ARR, NNT) også vært oppgitt, for både å signalisere at det er tatt hensyn til populasjonens underliggende risiko, og å kunne gi en antydning om hvilken nytteverdi resultatet kunne ha. Statistisk signifikans er ikke det samme som klinisk signifikans, og en signifikant, men liten ARR er ikke viktig i den kliniske hverdagen. Valget mellom å for eksempel skulle bruke Rockall eller Blatchford score burde dermed ikke oppta tid – begge er vist å være effektive, og kan benyttes. Det hadde vært interessant med undergruppeanalyser av eldre, komorbide pasienter for å se om de bidro til en skjevhet i estimatene – men dette fantes ikke.

De farmakologiske metaanalysene inneholdt ingen informasjon om inkluderte upubliserte studier, og åpner for en mulig publikasjonsbias. Konsekvensen av dette er det vanskelig å uttale seg om – om det vil ha effekt på

hele regimer, eller om det kun har noe å si for behandlingsendring av spesielle undergrupper. Noen studier inkluderte pasienter som fikk samtidig endoskopisk og medikamentell behandling, og kan dermed ha maskert eller forsterket den målte effekten.

Det fantes heller ingen tydelig vurdering av pasienters compliance ved medikamentregimene. Det ville vært interessant av to grunner: 1) Se om det å bruke forskrevne medikamenter over tilmålt tid ville hatt en effekt, og 2) Vurdere om det er realistisk å få pasienter til å bruke medikamenter regelmessig over flere uker.

Om behandlingalternativene

Populasjonen: Identifisere de sykeste

Kunnskapsgrunnlaget innen triage og rescuscitering gjenspeiler at man nå forstår viktigheten av å identifisere de sykeste. Både Rockall score og Forrestkategoriene har veldokumentert korrelasjon med komplikasjonsfare. Blatchford score er også under effektivvurdering. En endoskopisk-prognostisk vurdering kan forsvare å være mer liberal med tidlig endoskopi for å forvalte og distribuere ressurser, for eksempel kan en pasient med ren sårbase utskrives umiddelbart, og pasienter med behov for støttebehandling får dette tidsnok. Dette forsøkes også å gjøres med nevnte skjemaer.

Jamført med risikotabellen (**Tabell 1**) i innledningsdelen ser vi at en multidimensjonal tilnærming med MPI-score er den eneste som tar hensyn til risikofaktoren "endret mental status." I en populasjon med flere eldre kan bruk av slike identifiseringssystemer forsvares. Imidlertid brukes ikke slike systemer gjennomgående i praksis. Man har da to valg: å velge å bruke dem, eller å selv trekke ut noen "allmenngyldige" faktorer å se etter i mottak. Målet må uansett være å på en sikker måte identifisere de pasientene med høyest risiko for komplikasjoner.

Behandlingen: Hemostase

Det var et solid forskningsgrunnlag som tyder på at endoskopisk kombinasjonsbehandling bør foretrekkes, gjerne supplert med PPI i.v. eller p.o etter hemostase. Ingen endoskopisk hemostasemetode regnes å være bedre enn de andre. Gastromedisinen står dermed fritt til å velge ut fra egen kompetanse og ulcustype/-lokalisasjon. Videre forskning på endoskopiske modaliteter, som APK, sutur og fibrin/trombin, kan kanskje ende i bedre behandling for høyrisikopasienter, men det må igjen veies opp mot hvilken populasjon som ligger til grunn for disse effekttestimatene. Effektiviteten av de ulike endoskopiske metodene kan være vanskelig å slå fast; det behøves flere studier for å vurdere både injeksjonssuksessrate og residivblødningsrate etter behandling. Ingen har vist en stor effekt i mortalitetsreduksjon. Residivblødningsraten etter hemostatisk behandling varierer mellom studiene i resultatdelen, 6-15 % (fra dem som har oppgitt absolutte tall). *H. pylori*-eradikasjon med adjuvant PPI-profylakse reduserer denne ytterligere, den er oppgitt til 1.6%.

Medikamenter kan forbedre endoskopisk hemostase og redusere komplikasjonsrisikoen ytterligere. Det er enda ingen evidens for å gi PPI før endoskopisk diagnostikk, men spørsmålet er uavklart: Metaanalysen inkluderte alle typer ØGIB-pasienter, hvorav noen fikk adjuvant endoskopisk behandling. Det fremkom derfor ingen kunnskap om for eksempel høyrisikopasientene kan få en positiv effekt av dette. PPI kan imidlertid gis etter endoskopi i.v. til høyrisikopasienter. De med lav risiko har uansett god prognose, men kan vurderes å få PPI p.o., selv om de ofte blir friske uten. Det diskuteres fortsatt om administrasjonsmåte og dose, også utfra et kostnad-nytteperspektiv: Lav dose kan være vel så effektivt som høy dose.

Kirurgisk hemostase er fortsatt en viktig behandlingsmodalitet i de situasjonene endoskopisk og medikamentell behandling ikke fører frem. Fra tilgjengelig litteratur fremkom flere meninger om hva indikasjoner for kirurgisk behandling kunne være:

- Store ulcera i distale bulbus duodeni ved mislykket endoskopisk hemostase
- Eldre, komorbide pasienter med store ulcera og blødningsrelatert hypotensjon⁸⁰ – denne påstanden kan utfordres fordi ikke alle komorbide pasienter tåler et operativt inngrep
- Mer enn to episoder med residivblødning⁴
- Blødning fra arterier > 1 mm i diameter (ofte førstegenerasjonsgrenen til en større arterie) – skjønt dette vil være praktisk vanskelig å gjennomføre, da man sjelden ser diameteren på karet som må forsegles.

Kontaindikasjoner:

- Pasienter med alvorlig komorbiditet, og helst ikke bør gjennomgå en operasjon
- Pasienter som utvikler hypotensjon og anemi under et endoskopisk inngrep

Populasjonen: Sanere risikofaktorer

H. pylori-test og -eradikasjonskur er nå en etablert behandling som gir signifikant reduksjon i residivblødning. Det slurves imidlertid erfaringsmessig med å føre testresultatene i journalen, slik at det bidrar til å skape tvil om pasienten er/har vært positiv eller ikke. Her finnes det altså et forbedringspotensiale på sykehusnivå.

Å seponere eller redusere dosen av NSAID i en akutfase bør gjøres, mens hvilke medikamentelle tiltak som bør iverksettes etter utskrivelse er ikke éntydig. Jeg gikk ikke i dybden på hvilke strategier som finnes og prøves ut for å redusere insidensen av NSAID-induserte ulcera i befolkningen, men det er åpenbart at her kan man finne viktig kunnskap med anvendelsespotensiale på befolkningsnivå. Det er et behov for å ikke bare vitenskapelig men også praktisk erkjenne hvilken stor faktor NSAID er for utviklingen av *ulcus pepticum*, og å handle deretter.

Om og når man skal bruke tradisjonelle NSAID eller koksiber er et uavklart spørsmål. Vi vet fortsatt lite om patofysiologien her, særlig med tanke på om kardiovaskulære bivirkninger er mer fremtredende enn en ønsket *ulcus*profylaktisk effekt. I et kostnad-nytte-perspektiv er det klart at koksiber er dyrere enn tradisjonelle NSAID, men det finnes en mulighet for at helsegevinsten er tilstede hos høyrisikopasienter dersom de ikke får alvorlige kardiovaskulære bivirkninger. Det kan imidlertid tyde på at introduksjon av koksiber har fått NSAID-forbruket til å gå opp, og man kan spørre seg hvordan det påvirker befolkningen både helsemessig og økonomisk.

De metaanalysene jeg fant om *ulcus*profylakse viste at PPI-bruk i mer enn fire uker har signifikant reduserende effekt på insidensen av duodenal- og ventrikelulcera. Effektestimatene var imidlertid kun relative. Det kan altså være at den absolutte risikoreduksjonen (ARR) er liten. Dette er viktig å finne ut av, fordi en liten ARR kan påvirke kostnad-nytte-effekt. Det er dessuten mange pasienter som ikke liker å bruke et medikament for å forhindre bivirkninger fra et annet, som igjen kan gå utover compliance. Behandlingen kan anbefales til eldre høyrisikopasienter som har hatt en blødning, særlig ved samtidig NSAID-bruk, men hvorvidt *alle* pasienter i risikogruppen skal bruke dette, fant jeg ingen konsensus på.

KONKLUSJON

Kunnskapen om sentrale risikofaktorer både for utvikling av *ulcus pepticum* og for blødningsfare er ufullstendig, for eksempel koksibers rolle i *ulcus*profylakse, og viser at mer forskning er nødvendig for å identifisere og forstå betydningen av disse. Tallene på mortalitet og residivblødning er sprikende. Man vet altså ikke om det har skjedd en reduksjon eller ikke. Muligheten er tilstede for begge deler.

Pasienten med akutt blødende *ulcus pepticum* må ivaretas på flere nivåer: riktig medikamentforskrivning og profylakse i allmennpraksis, forsvarlig risikovurdering og hemostatisk behandling i sykehus samt trygg oppfølging for risikoreduksjon etter en innleggelse. Det er åpenbart at et behandlingsregime snarere enn en enkeltbehandling har størst effekt. Mangfoldet innen behandlingsregimer bør sees på som fordelaktig snarere enn forvirrende, siden pasientene tilhører ulike risikogrupper. Endoskopi bør alltid være førstelinjebehandling, eventuelt kombinert med potente syrehemmende midler for bedre blødningskontroll. *H. pylori* skal alltid eradikeres ved positiv test. De dårligste pasientene kan ha nytte av et tverrfaglig samarbeid med eremedisiner, kirurg, radiolog, geriater og generell intensivpost. Bruk av NSAID, ASA og klopidoogrel er fortsatt utfordringer i behandlingen av disse pasientene.

Samtidig som den hemostatiske behandlingen forbedres, skjer det endringer i populasjonen som utvikler blødende *ulcus*. Det viser viktigheten av at for å få en endring i de harde parametrene behøves tiltak på både individ- og befolkningsplan.. På befolkningsplan bør man bli villig til å sette i verk profylaktiske masse- eller høyrisikostراتيجier, som krever et samarbeid mellom samfunnsmedisinere, allmennpraktikere, forskere og farmasøytisk industri. Målet bør være å få ned insidensen av NSAID-induserte ulcera, samt finne de sykeste og forhindre at residivblødning oppstår. På individplan trengs et behandlings- og oppfølgingsregime som imøtekommer den eldre, komorbide pasientens spesielle behov. Hos disse pasientene en tilpasset multidimensjonal forebygging og vurdering tilstrebes, særlig med tanke på funksjonsnivå, compliance og selvmedisinering. Et samarbeid med sykehusgeriater under innleggelsen kunne vært et alternativ for å få en slik vurdering. Hvis mulig kan man forsøke å senke de eldres baseline-risiko, som ved forsvarlig medikamentforskrivning og bevaring av daglig funksjonsnivå. Der det ikke er mulig å gjøre noe for å redusere eldres sykелighet behøver ikke målet å være en ytterligere mortalitetsreduksjon ved å utsette pasienten for belastende og omfattende regimer, særlig i forebyggingsfasen, men heller søke å gjøre hverdagsfunksjonen og livskvaliteten bedre. Med andre ord – i noen tilfeller kan det være riktig å ikke kreve at alle pasienter med akutt blødende magesår skal behandles likt, som ved å følge bestemte retningslinjer, men heller vurdere tiltakene mot pasientens verdier og ønsker.

REFERANSER

- (1) Clark ML, Silk DBA. Gastrointestinal disease. In: Kumar P, Clark M, editors. *Clinical Medicine*. 6th ed. Elsevier Saunders; 2005. 282-293.
- (2) Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. The gastrointestinal tract. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK, editors. *Pharmacology*. 5th ed. Elsevier Limited; 2003. 367-379.
- (3) Farup P. Øvre gastrointestinal blødning – en tilstand i endring. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2004;(9):124.
- (4) Lau JY, Sung JJ. Upper gastrointestinal bleeding. Therapy of digestive disorders. Second edition ed. Saunders Elsevier; 2006. 337-355.
- (5) Elta G, Takami M. Approach to the patient with gross gastrointestinal bleeding. In: Tadataka Yamasa, associate editors DHAA, editors. *Principles of Clinical Gastroenterology*. Blackwell Publishing; 2008. 122-128.
- (6) Arlt GD, Leyh M. Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386(2):75-81.
- (7) van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(2):209-224.
- (8) Aabakken L. Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(2):243-259.
- (9) Sung J. Current management of peptic ulcer bleeding. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(1):24-32.
- (10) Christensen S, Riis A, Norgaard M, Thomsen RW, Sorensen HT. Introduction of newer selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and rates of hospitalization with bleeding and perforated peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(8):907-912.
- (11) Luke RG, Lees W, Rudick J. Appearances of the stools after the introduction of blood into the cecum. *Gut* 1964; 5:77.
- (12) Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2007.
- (13) Longmore M, Wilkinson I, Turmezei T, Cheung C. Gastroenterology. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. Seventh edition ed. Oxford University Press; 2007. 226-275.
- (14) Greenwald DA. Aging, the gastrointestinal tract, and risk of acid-related disease. *Am J Med* 2004; 117 Suppl 5A:8S-13S.
- (15) Rollhauser C, Fleischer DE. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2004; 36(1):52-58.
- (16) Mitchell S, Schaeffer DC, Dubagunta S. A new view of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Am Fam Phys* 2004; 69:875-881.
- (17) Dorer MS, Talarico S, Salama NR. Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease. *PLoS Pathog* 2009; 5(10):e1000544.
- (18) Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359(9300):14-22.

- (19) Davidovic M, Svorcan P, Milanovic P, Antovic A, Milosevic D. Specifics of Helicobacter pylori infection/NSAID effects in the elderly. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14(3):253-258.
- (20) Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001; 153(11):1089-1093.
- (21) Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(1):11-25.
- (22) Sung JJ. Marshall and Warren Lecture 2009: Peptic Ulcer Bleeding: An expedition of 20 years from 1989-2009. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(2):229-233.
- (23) Henrion J, Schapira M, Ghilain JM, Maisin JM, De MS, Deltenre P et al. Upper gastrointestinal bleeding: What has changed during the last 20 years? *Gastroenterol Clin Biol* 2008.
- (24) Palmer K. Management of haematemesis and melaena. *Postgrad Med J* 2004; 80(945):399-404.
- (25) Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:755-761.
- (26) British Society of Gastroenterology Endoscopy Section. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage guidelines. *Gut* 2002; 51 (suppl IV).
- (27) Aabakken L. Endoscopic haemostasis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(5):899-927.
- (28) Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38(3):316-321.
- (29) Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356:1318-1321.
- (30) Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med* 2007; 25(7):774-779.
- (31) Pilotto A, Addante F, D'Onofrio G, Sancarlo D, Ferrucci L. The Comprehensive Geriatric Assessment and the multidimensional approach. A new look at the older patient with gastroenterological disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(6):829-837.
- (32) Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331:717-727.
- (33) Wong RC, Chak A, et al. Role of Doppler US in acute peptic ulcer hemorrhage: can it predict failure of endoscopic therapy? *Gastrointest Endosc* 2000; 52(3):315-321.
- (34) Wong RC. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: probing beneath the surface. *Gastroenterology* 2009; 137(6):1897, 1902.
- (35) Burke SJ, Golzarian J, Weldon D, Sun S. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol* 2007; 17(7):1714-1726.
- (36) Coffin B, Pocard M, Panis Y, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:174-179.
- (37) Park CH, et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:857-880.

- (38) Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(2):339-351.
- (39) Havanond C, Havanond P. Argon plasma coagulation therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003791.
- (40) Vergara M, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005584.
- (41) Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(2):279-289.
- (42) Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007; 56(10):1364-1373.
- (43) Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(1):62-67.
- (44) Tsoi KK, Chiu PW, Sung JJ. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: is routine second-look necessary? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(12):717-722.
- (45) Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, Bleau BL, Jung HK, Eckert G et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129(3):855-862.
- (46) Kovacs TO, Jensen DM. The short-term medical management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Drugs* 2008; 68(15):2105-2111.
- (47) Zed PJ, Loewen PS, Slavik RS, Marra CA. Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers. *Ann Pharmacother* 2001; 35(12):1528-1534.
- (48) Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(7):917-926.
- (49) Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(6):1137-1142.
- (50) Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002094.
- (51) Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay--results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(3):169-174.
- (52) Andriulli A, Annese V, Caruso N, Pilotto A, Accadia L, Niro AG et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1):207-219.
- (53) Wang J, Yang K, Ma B, Tian J, Liu Y, Bai Z et al. Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009; 23(4):287-299.
- (54) Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(6):677-686.

- (55) Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia--a post hoc analysis from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(9):1055-1061.
- (56) Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D et al. Proton pump inhibitor treatment prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005415.
- (57) Tajima A, Koizumi K, Suzuki K, Higashi N, Takahashi M, Shimada T et al. Proton pump inhibitors and recurrent bleeding in peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 2:S237-S241.
- (58) Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3).
- (59) Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(9):752-758.
- (60) Sgouros SN, Bergele C, Viazis N, Avgerinos A. Somatostatin and its analogues in peptic ulcer bleeding: facts and pathophysiological aspects. *Dig Liver Dis* 2006; 38(2):143-148.
- (61) Walker TG. Acute gastrointestinal hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol* 2009; 12(2):80-91.
- (62) Paimela H, Oksala NK, Kivilaakso E. Surgery for peptic ulcer today. A study on the incidence, methods and mortality in surgery for peptic ulcer in Finland between 1987 and 1999. *Dig Surg* 2004; 21(3):185-191.
- (63) Jamieson GG. Current status of indications for surgery in peptic ulcer disease. *World J Surg* 2000; 24(3):256-258.
- (64) Zittel TT, Jehle EC, Becker HD. Surgical management of peptic ulcer disease today--indication, technique and outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(2):84-96.
- (65) Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004062.
- (66) Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. Helicobacter pylori eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(12):1939-1947.
- (67) Selgrad M, Malfertheiner P. New strategies for Helicobacter pylori eradication. *Curr Opin Pharmacol* 2008.
- (68) Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(7):795-804.
- (69) van Zanten SV, van der Knoop B. Gastric ulcer treatment: cure of Helicobacter pylori infection without subsequent acid-suppressive therapy: is it effective? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(6):489-491.
- (70) Langman M. Population impact of strategies designed to reduce peptic ulcer risks associated with NSAID use. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;(135):38-42.
- (71) Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(5):715-722.

- (72) Laine L, Curtis SP, Cannon C. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2007;465-473.
- (73) Spiegel BM, Targownik L, Gralnek IM. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. *Ann Int Med* 2003; 138:795-806.
- (74) Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002296.
- (75) Lanas A, Arroyo MT. Antisecretory drugs and prophylaxis of secondary gastrointestinal effects associated with the consumption of non steroid anti-inflammatory drugs. *Med Clin (Barc)* 2000; 114 Suppl 2:57-62.
- (76) Johansen M. Platehemmerbehandling ved tidligere gastrointestinal blødning forårsaket av acetylsalicylsyre. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2006; 21:126.
- (77) Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352:238-244.
- (78) Lanas A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drugs Aging* 2007; 24(2):121-131.
- (79) Lau JYW, Sung JJY, Kim HS., et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999; 340:751-756.
- (80) Schoenberg MH. Surgical therapy for peptic ulcer and nonvariceal bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386(2):98-103.